



# **USO DE FÁRMACOS EN CONDICIONES NO APROBADAS EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES**

THE USE OF NON-APPROVED DRUGS IN  
NEONATAL INTENSIVE CARE UNITS

---

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Revisión narrativa

Paula Ladrón de Guevara Rodríguez

Tutor: Carlos Félix Sánchez Ferrer

Grado de enfermería

Curso 2020-2021

# ÍNDICE

RESUMEN.....	2
1. INTRODUCCIÓN.....	4
LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA.....	4
SITUACIÓN ACTUAL DE LA INVESTIGACIÓN Y EL USO DE LA FARMACOLOGÍA EN NEONATOS .....	6
ASPECTOS LEGALES DE LA FARMACOLOGÍA NO APROBADA EN NEONATOS ....	7
2. OBJETIVOS .....	9
3. JUSTIFICACIÓN.....	9
4. METODOLOGÍA .....	10
DISEÑO .....	10
CRITERIOS DE SELECCIÓN .....	11
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	12
5. RESULTADOS.....	13
FARMACOCINÉTICA DE LOS NEONATOS Y PRECAUCIONES DERIVADAS DE LA MISMA.....	13
<i>Absorción</i> .....	14
<i>Distribución</i> .....	16
<i>Metabolismo</i> .....	18
<i>Eliminación</i> .....	19
ESTADO ACTUAL DEL USO DE MEDICAMENTOS EN CONDICIONES NO APROBADAS.....	20
PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS Y PATOLOGÍAS DE LOS NEONATOS QUE RECIBEN MEDICAMENTOS NO APROBADOS .....	23
PRINCIPALES FÁRMACOS PRESCRITOS SIN APROBACIÓN .....	24
USO DE ANTIINFECCIOSOS DE USO SISTÉMICO.....	27
PRINCIPALES RIESGOS DERIVADOS DEL USO DE FÁRMACOS EN CONDICIONES NO APROBADAS .....	31
6. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS .....	34
LIMITACIONES Y FORTALEZAS .....	37
7. CONCLUSIONES.....	37
8. AGRADECIMIENTOS .....	38
9. BIBLIOGRAFÍA.....	39
10. ANEXOS .....	42

## RESUMEN

**Objetivo:** revisar el estado actual del uso de fármacos en condiciones no aprobadas en la evidencia científica, tanto de fármacos prescritos fuera de ficha técnica como sin licencia, en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN).

**Metodología:** se realizó una revisión narrativa en las bases de datos PubMed, Cinahl y SciELO y en el buscador Bun! de la Universidad Autónoma de Madrid. Se usó lenguaje controlado (MeSH) y libre combinado con los booleanos “AND” y “OR”. Se limitó la búsqueda a estudios de los últimos cinco años que incluían neonatos y en español e inglés. Se obtuvieron 221 estudios.

**Resultados:** se seleccionaron 21 estudios. Se revisó el estado actual del uso de fármacos en condiciones no aprobadas en las UCIN. Se demostró el extenso uso de estos fármacos, especialmente del grupo de antiinfecciosos sistémicos, de la gentamicina y ampicilina. La edad y el ingreso en UCIN se mostraron como factores de riesgo de recibir prescripciones no aprobadas. Se corroboró la importancia de conocer la farmacocinética neonatal en la prescripción farmacológica.

**Discusión:** la dificultad de encontrar un número suficiente de estudios sobre el uso de medicamentos en condiciones no aprobadas evidencia la necesidad de realizar investigación en farmacología de población neonatal.

**Conclusión:** tras la demostración del uso de fármacos no aprobados en las UCIN, queda demostrada la necesidad de realizar investigación con neonatos sobre el uso correcto de esta farmacología. Se cumplió con los objetivos.

**Palabras clave:** fármaco, fuera de ficha técnica, sin licencia, neonato, Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, farmacocinética.

## **ABSTRACT**

**Aim:** to review the current status of the use of drugs under not-approved conditions in the scientific evidence, both off-label and unlicensed, in Neonatal Intensive Care Units (NICU).

**Methodology:** a narrative review was done in the PubMed, Cinahl and SciELO databases and in the Bun! search engine of the Autonomous University of Madrid. We used controlled language (MeSH) and free language combined with Boolean "AND" and "OR". The search was limited to studies from the last five years that included neonates and in Spanish and English. A total of 221 studies were obtained.

**Results:** 21 studies were selected. The current status of the use of drugs in non-approved conditions in NICUs was reviewed. Extensive use of these drugs was demonstrated, especially of the systemic anti-infective group, gentamicin and ampicillin. Age and NICU admission were shown to be risk factors for receiving non-approved prescriptions. The importance of knowing neonatal pharmacokinetics in drug prescribing was corroborated.

**Discussion:** the difficulty of finding a sufficient number of studies on the use of drugs under non-approved conditions demonstrates the need for research in pharmacology in the neonatal population.

**Conclusion:** after demonstrating the use of non-approved drugs in the NICU, the need for research on the correct use of this pharmacology in neonates is demonstrated. The objectives were achieved.

**Key words:** drug, off-label, unlicensed, neonate, Neonatal Intensive Care Units, pharmacokinetics.

## **1. INTRODUCCIÓN**

La amplia investigación realizada en farmacología clínica durante los últimos años ha permitido que el uso de fármacos forme parte de las primeras herramientas terapéuticas utilizadas en el tratamiento de las diversas patologías de pacientes en muchos países del mundo. Para llevar a cabo proyectos de investigación en farmacoterapéutica, es necesario estudiar en base a los distintos grupos etarios de población para así lanzar evidencia científica respecto a los tratamientos individualizados de cada grupo. Entre estos grupos se encuentra la población pediátrica, para la cual la investigación en farmacología clínica encuentra grandes dificultades en su avance.

La falta de evidencia científica sobre farmacología pediátrica cobra especial importancia cuando se trata de pacientes neonatos, pues debido sus características fisiológicas, anatómicas y bioquímicas, y la inmadurez de su desarrollo, se trata de un grupo de alta vulnerabilidad. A ello se suma que los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos se modifican según el rango de edad, siendo muy diferentes a los de un individuo adulto e incluso entre los grupos pediátricos de diferentes edades (1). En las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) es donde cobra mayor importancia el problema de la falta de información sobre la correcta prescripción y administración de los tratamientos farmacológicos. Los fármacos y la forma en la que se utilizan en estas unidades, así como la dosificación y fórmulas de los mismos, dependen de la accesibilidad concreta de cada país y de sus regulaciones legales internas.

### **LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA**

Para el desarrollo de nuevos fármacos es necesaria la realización de una investigación basada en ensayos clínicos que demuestren la farmacocinética, farmacodinamia, eficacia, seguridad y efectos adversos de dichos fármacos. Este proceso puede dividirse en tres fases: el descubrimiento del fármaco, el desarrollo preclínico y el desarrollo clínico. Es decir, en primer lugar, ocurre el descubrimiento de la molécula que formará la base del fármaco. A continuación, se realizan estudios preclínicos en los que se prueba la seguridad y eficacia en animales. Por último, se lleva a cabo el estudio clínico, esta vez en seres humanos (2). Para esta última fase es necesario investigar en poblaciones humanas concretas, y esto implica cumplir con una serie de requisitos éticos para proteger los derechos de las personas que participan en estas investigaciones. En toda actividad investigadora se deben respetar las normas que rigen la investigación con seres humanos,

pero cuando se trata de investigación con niños se debe tener especial cuidado dadas las connotaciones especiales que implica esta población.

Un aspecto importante a tener en cuenta a la hora de realizar proyectos de investigación con niños es el respeto a los derechos del niño, los cuales son la base de toda actividad que se realice con o para ellos. Estos derechos incluyen su participación en investigación y el derecho a ser estudiados adecuadamente. Sin embargo, aunque se quiera respetar este derecho fundamental, la investigación con niños resulta bastante diferente a la investigación con grupos de diferente edad dadas sus específicas características fisiológicas y fisiopatológicas (3). Esto hace que, en ocasiones, no puedan ser estudiados correcta y completamente.

Por otro lado, se añade la dificultad de que la población pediátrica no es un grupo homogéneo, sino que entre los diferentes grupos de edad existen diferencias lo suficientemente significativas como para que suponga un gran reto. La capacidad intelectual y de decisión también es sustancialmente diferente en los distintos grupos de edad, así como algunos factores como la frecuencia y la clínica de las patologías que poseen. Por todo ello, es obvio que no pueden extrapolarse en todos los casos las investigaciones clínicas en adultos a la población pediátrica, sino que es necesario investigar a esta población de manera particular y atendiendo a sus características concretas. Esto nos conduce a desafíos éticos, legales, técnicos y económicos que obstaculizan la investigación y la hacen particularmente compleja (4).

Respecto a los aspectos éticos de la investigación con pacientes pediátricos, lo fundamental son los principios de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia.

Sobre el principio de autonomía, cabe destacar la necesidad de obtener el consentimiento informado como máxima expresión de respeto a los derechos y a la libertad del niño. Aquí se materializa el primer problema que supone el investigar con niños, y es que muchos de ellos no tienen capacidad para consentir, comprender y decidir, y por ello dependen de los adultos en la toma de decisiones (5). Para paliar este problema se permite que el consentimiento informado lo aprueben los padres o tutores legales de estos niños. Aún así, los investigadores siempre deben proteger a las personas que participan en sus estudios asegurando su seguridad y no causar nunca daño o perjuicios de cualquier tipo. Por tanto, en algunos casos el paciente pediátrico es incapaz de ejercer su autonomía y decidir sobre su inclusión en ensayos clínicos, y esto supone un primer obstáculo importante.

Por otro lado, los principios de beneficencia y no maleficencia deben estar presentes en la investigación, de manera que esta no produzca ningún daño a los niños y a su vez produzca beneficio tanto a los que participan como a los que se benefician de los resultados obtenidos. Es decir, se debe siempre buscar la mejoría de la salud de los niños. Esto es una dificultad para aquellos ensayos en los que los investigadores a priori no pueden determinar los beneficios de la investigación debido a la falta de información sobre los fármacos, su efectividad, las dosis adecuadas o las posibles reacciones adversas. Por ello, es importante que existan estudios que hayan demostrado seguridad primero en animales, adultos y niños más mayores antes que en los neonatos, y en ocasiones no se dispone de estos estudios por la falta de investigación clínica.

Por último, para respetar el principio de justicia se debe ser equitativo respecto a los beneficios de la investigación y la elección de la muestra poblacional (3). Por otro lado, ser justo y equitativo también significa que la población pediátrica no debería ser excluida de los estudios mientras que para otras poblaciones sí se avanza en investigación farmacológica (4).

Por otro lado, existe un problema que surge de la problemática de investigar con pacientes pediátricos. Este consiste en una falta de competencias y preparación de los profesionales sanitarios, especialmente neonatólogos y pediatras, para cumplir con los requisitos tan estrictos que supone la realización de una investigación pediátrica, precisamente por la dificultad tan grande que esta supone (5).

Todas estas limitaciones técnicas, éticas y legales hacen que la investigación con población pediátrica sea un verdadero desafío.

## **SITUACIÓN ACTUAL DE LA INVESTIGACIÓN Y EL USO DE LA FARMACOLOGÍA EN NEONATOS**

Por todo lo narrado anteriormente, hoy en día solo el 50% de los medicamentos autorizados en niños han sido estudiados en población infantil, y esto supone un gran riesgo (6). Sin embargo, si solo se pudiese basar el uso de los fármacos en pediatría en la autorización e indicación según ficha técnica, muchos de los niños no podrían recibir los tratamientos que precisan. Esta situación es aún más grave en el caso de los neonatos, pues dentro de la población pediátrica estos comprenden un grupo especialmente vulnerable y con unas características muy concretas y diferentes al resto de poblaciones.

Sin embargo, el porcentaje de fármacos en condiciones no aprobadas que se administra a neonatos es muy alto.

Por todo ello, en los últimos años se ha tratado de paliar esta situación con diferentes propuestas, como la creación de una red de ensayos clínicos pediátricos a nivel europeo. En España, ha aumentado sustancialmente la cantidad de información e investigación en esta área gracias a la creación de redes internacionales para compartir conocimientos y datos. Se han creado también redes nacionales como la Red Española de Ensayos Clínicos Pediátricos (6). A pesar de ello, la cantidad de fármacos que se continúan prescribiendo sin estar correctamente estudiados sigue siendo lo suficientemente frecuente como para que suponga un problema real en la salud de la población pediátrica de todo el mundo.

Uno de los servicios hospitalarios más perjudicados ante esta falta de conocimiento y evidencia científica son las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales. En estas unidades se trabaja en función a la evidencia científica disponible. Dado que son muchas las carencias y necesidades, es muy habitual la prescripción de fármacos sin respaldo científico suficiente ante la falta de otra alternativa más segura (7). Esto puede realizarse optando por otras formas de prescripción farmacológica en condiciones no aprobadas. Una de las más comunes es la prescripción fuera de ficha técnica u *off-label*, la cual se refiere a las prescripciones que se realizan de manera diferente a como se indica en la ficha técnica, ya sea en términos de edad, dosis, vía de administración o indicaciones. También existe la prescripción sin licencia, la cual se refiere a aquellos agentes que no están autorizados todavía, que están contraindicados en niños o para los que no se posea información sobre el uso en niños y a aquellos fármacos deben administrarse en preparados modificados y diferentes a los autorizados en ficha técnica (8)(9). En ocasiones, también se realiza la extrapolación de las indicaciones para adultos adaptándolas según proceda a los pacientes neonatales, aunque esta práctica ya ha demostrado ser de alto riesgo y poco efectiva.

## **ASPECTOS LEGALES DE LA FARMACOLOGÍA NO APROBADA EN NEONATOS**

La prescripción de medicamentos en condiciones no aprobadas no solamente es legal, sino que se considera una buena práctica médica, siempre y cuando la decisión esté basada en la evidencia científica y en los protocolos actualizados. Sin embargo, en caso de ocurrir cualquier incidencia o reclamación, la responsabilidad no está en manos de las



compañías farmacéuticas dado que las agencias de medicamentos no han dado su autorización para el uso de estos fármacos (9).

En España, el proceso de aprobación de los medicamentos *off-label* debe regirse según las directrices del Real Decreto 1015/2009. Este decreto controla la disponibilidad de los medicamentos en situaciones particulares. También regula el uso de medicamentos no aprobados en España pero sí en otros países y de medicamentos utilizados en condiciones diferentes a las indicadas en la ficha técnica. Esta última forma de medicación se denomina fuera de ficha técnica (FFT) u *off-label*, y en este decreto se establece la normativa de que su uso debe limitarse a situaciones excepcionales en las que no exista alternativa y siempre respetando las contraindicaciones y limitaciones del fármaco y el protocolo del hospital o centro que corresponda. Además, en este decreto se establece como una obligación para los médicos que prescriben este tipo de fármacos el dejar la justificación de este uso escrita en la historia clínica del paciente. También se establece la normativa de obtener el consentimiento informado del paciente previamente el uso de este tipo de medicaciones tras informarle sobre los posibles riesgos y beneficios. El consentimiento informado es regulado por la Ley 41/2002, la cual establece que el consentimiento puede ser verbal excepto en el caso de que se trate de una situación que suponga un riesgo potencial para la salud del paciente, en la cual se debe presentar el consentimiento también por escrito (9).

Los fármacos no aprobados también son regulados por el Real Decreto 16/2012, que transfiere la responsabilidad de autorizar la administración de fármacos para un uso diferente al autorizado a la Comisión responsable de protocolos terapéuticos u otros órganos colegiados de cada Gobierno Regional. Sin embargo, en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales no es posible seguir el protocolo que establece este Real Decreto puesto que se trata, en la mayoría de los casos, de medicación que debe administrarse de forma urgente en la práctica clínica, siendo imposible hacer llegar a los órganos correspondientes la solicitud de una regulación para estos fármacos (7).

Las formas mencionadas de prescripción y administración de medicamentos en condiciones no aprobadas, fuera de ficha técnica y sin licencia, se realizan de forma habitual en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, pero provocan una falta de seguridad y un gran riesgo para estos pacientes tan vulnerables (10). Además, en muchas ocasiones no alcanzan la efectividad deseada. Por ello, aunque ya se ha mencionado la legalidad y posibilidad de prescribir los tratamientos farmacológicos de esta forma, sigue

sin ser una solución del todo adecuada o segura. Para paliar este riesgo y trabajar con cierta seguridad, en las UCIN se suele prescribir la medicación en base a guías o protocolos que en la práctica clínica han demostrado su eficacia (10).

Por todo ello, es conveniente continuar con la investigación en farmacología neonatal y seguir demostrando la necesidad que existe de conocimiento científico y estudios clínicos en este ámbito. Además, es necesario aumentar la seguridad de esta población durante sus tratamientos y cuidados en las unidades de críticos, y para ello deben estudiarse también otros datos importantes como la relación entre el uso de fármacos no aprobados y el tipo de patología que presenta el paciente y los fármacos más comúnmente utilizados en condiciones no aprobadas. Para ello, en este trabajo se pretende realizar una revisión de la evidencia científica actual para revisar el estado actual del uso de la farmacología en condiciones no aprobadas en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales.

## **2. OBJETIVOS**

### **Objetivo general:**

Revisar el estado actual del uso de fármacos en condiciones no aprobadas en la evidencia científica disponible, tanto de aquellos fármacos que se prescriben fuera de ficha técnica como sin licencia, en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales.

### **Objetivos específicos**

- Estudiar la farmacocinética de los neonatos y determinar las precauciones derivadas de ella en el uso de fármacos en neonatos.
- Determinar qué características de los neonatos ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos y qué patologías se asocian en mayor medida al uso de fármacos en condiciones no aprobadas.
- Determinar qué fármacos y grupos de fármacos se prescriben en mayor medida en condiciones no aprobadas a los neonatos de las Unidades de Cuidados Intensivos.
- Analizar cuáles son los principales riesgos y que se producen con el uso de fármacos no aprobados en neonatos y las precauciones derivadas.

## **3. JUSTIFICACIÓN**

La pertinencia de la realización de esta revisión narrativa se debe a la necesidad de aumentar la investigación clínica en población pediátrica, especialmente neonatal, en el

campo de la farmacología. Dada la necesidad de poseer evidencia científica respecto al uso de fármacos en neonatos, es pertinente revisar el estado actual del uso fármacos en condiciones no aprobadas en los distintos países y revisar las condiciones y consecuencias de este uso de medicamentos. Se trata de evidenciar, una vez más, cual es la realidad del uso de la farmacología no aprobada y usada fuera de ficha técnica y sin licencia para dar un paso más hacia la obtención de la evidencia que merecen los niños respecto a su salud y el tratamiento de la misma.

Por otro lado, es pertinente la revisión del estado actual de la farmacología en condiciones no aprobadas en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales para la enfermería dado que son ellos los profesionales encargados de la administración de estos fármacos y responsables también de las consecuencias derivadas de esta. Por ello, es importante investigar sobre el uso de estos fármacos manteniendo un enfoque enfermero para avanzar en dirección a proporcionar los mejores cuidados a nuestros pacientes.

#### **4. METODOLOGÍA**

##### **DISEÑO**

Se ha realizado una revisión narrativa acudiendo a la evidencia científica disponible en las diferentes bases de datos disponibles. Las fuentes de las que se obtuvo literatura pertinente para el tema a estudiar en el presente trabajo fueron las bases de datos PubMed, CINAHL y SciELO, ¡y el buscador Bun! de la Universidad Autónoma de Madrid.

Para realizar la búsqueda, se ha hecho uso de lenguaje controlado a través de la traducción a descriptores de los tesauros MeSH (*ver tabla 1*) en las bases de datos que lo permitían, sobre todo en PubMed. También se ha hecho uso del lenguaje libre con la búsqueda de sinónimos y la traducción del lenguaje. Algunos de los términos de lenguaje libre fueron: “neonato”, “fármaco”, “medicamento”, “fuera de ficha técnica”, “sin licencia”, “Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales”, “farmacocinética”, “farmacodinamia”. Los términos libres fueron buscados en sus variantes en singular y plural. Se han realizado las búsquedas principalmente en inglés tras la traducción de los términos en español, aunque también se han realizado búsquedas a partir de los términos directamente en español.

Para realizar la búsqueda, se combinaron los términos con los booleanos “AND” y “OR” (*ver tabla 2*).

Se combinaron los distintos términos de diferente manera hasta obtener los resultados necesarios, haciendo uso de los filtros pertinentes (*ver tabla 2*).

<b>Términos</b>	<b>Tesauros MeSH</b>
Fármaco	Drug
Fuera de ficha técnica	Off-label use
Neonatos	Infant, newborn
Unidad de cuidados intensivos neonatales	Neonatal Intensive Care Unit
Farmacocinética	Pharmacokinetics

*Tabla 1: términos y traducción de tesauros MeSH. Fuente: elaboración propia.*

Hubo algunos términos para los que se encontraron dificultades. Para el término “fuera de ficha técnica” se intentó buscar sinónimos en lenguaje controlado sin éxito. Esto supuso una dificultad a la hora de realizar la búsqueda, dado que el término exacto que se quería buscar era el de “fármacos no aprobados”, no solo fuera de ficha técnica. Por ello, se hizo la búsqueda a partir de lenguaje libre. Por otro lado, destaca el uso del término neonat\*, que permitió recopilar la información de todas las palabras de la misma familia y amplió el número de estudios obtenidos.

La combinación de los distintos términos libres y términos MeSH con los booleanos, filtros y traducción permitió llegar a distintas fórmulas de estrategia de búsqueda que permitieron recoger la mayor y mejor información disponible sobre el tema a tratar.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

Tras realizar la búsqueda bibliográfica como corresponde, según las directrices de cada base de datos, y obtener un número razonable de estudios para seleccionar, se realizó un primer cribado de estos artículos encontrados según la información aportada en el título. Según la relevancia de la información aportada en el título para este trabajo, se procedió a leer el resumen de estos artículos. Si, del mismo modo, la información proporcionada por estos resúmenes continuaba siendo relevante, se seleccionaron esos artículos para realizar esta revisión narrativa.

**Criterios de inclusión:**

- Artículos que investiguen los fármacos no aprobados en neonatos en concreto.
- Artículos que analicen la situación en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales.
- Estudios que analicen la farmacocinética en neonatos.

**Criterios de exclusión:**

- Artículos que investiguen los fármacos no aprobados en general.
- Artículos que analicen la situación en otras unidades distintas a la de cuidados intensivos neonatales.
- Artículos que investiguen la farmacología no aprobada en pacientes pediátricos sin incluir significativamente a los neonatos.

Tras la aplicación de estos criterios de selección, se obtuvieron 221 estudios en total, sumando los obtenidos en las tres bases de datos. Tras la lectura del título y resumen, se seleccionaron 21. Se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión, obteniendo los estudios realmente pertinentes para esta revisión. Finalmente, se realizó una lectura en profundidad de los artículos seleccionados dividiéndolos en los distintos temas que abarca la revisión.

**ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**

BASE DE DATOS	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	FILTROS	RESULTADOS	RESULTADOS SELECCIONADOS
PubMed	"Off-Label Use"[Mesh] AND "Infant, Newborn"[Mesh]	Texto completo, publicado en los últimos 5 años, humanos, inglés o español, neonato (<1 mes)	38	6
	(Pharmacokinetic[Title/Abstract]) AND ((newborn[Title/Abstract]) OR (infant[Title/Abstract]))		44	3
CINAHL	("off label drug use") AND ("newborns" or "neonates" or	Fecha de publicación hace menos de 5 años	7	4 (+2 repetidos)

	“infants”) AND (“intensive care units, neonatal”)			
	(off-label) AND (neonat& or newborn or infant or preterm& or prem& or bab&)	Fecha de publicación hace menos de 5 años, texto completo, neonatos (<1mes)	16	3
SciELO	(off-label) AND (neonat*)	Fecha de publicación hace menos de 5 años	5	2 (repetidos)
	(farmacocinética) AND (neonat*)		7	1
Bun!	“off-label drug, neonatal intensive care unit”	Fecha de publicación hace menos de 5 años, newborns/infant/premature, artículos de revista	104	4

*Tabla 2: estrategia de búsqueda. Fuente: elaboración propia*

## 5. RESULTADOS

Finalmente se obtuvieron 21 estudios de las diferentes bases de datos. Estos estudios se agruparon según los diferentes temas que se expondrán a continuación.

### FARMACOCINÉTICA DE LOS NEONATOS Y PRECAUCIONES DERIVADAS DE LA MISMA

Conviene revisar la farmacocinética de los neonatos previamente al análisis del uso actual de los fármacos en condiciones no aprobadas en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales para poder relacionarla con los riesgos que tiene la administración de estos fármacos y con los tipos de fármacos más frecuentemente usados. (11)

Los recién nacidos forman parte de una población especialmente vulnerable al uso de medicamentos debido a su inmadurez fisiológica. En las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales aumentan los riesgos para estos neonatos, debido a que se prescriben múltiples fármacos, a las enfermedades graves que sufren, especialmente los

pacientes prematuros y con bajo peso al nacer, y a la supervivencia de neonatos extremadamente prematuros que, gracias a los avances tecnológicos, actualmente es posible su supervivencia (7). Algunos de estos factores, como la prematuridad y el bajo peso al nacer, tienen efecto en la farmacocinética y la farmacodinamia de muchos fármacos que se administran a los neonatos, lo cual hace que sea un procedimiento muy delicado (12).

En relación con el tratamiento farmacológico de los pacientes pediátricos, es necesario conocer la farmacocinética y farmacodinamia en esta población, pues no pueden extrapolarse los datos pertenecientes al tratamiento farmacológico de adultos en función del peso ni de ningún otro parámetro similar. Johnson et al. (13) determinaron que solo en algunas situaciones muy concretas pueden extrapolarse los datos de la farmacología adulta a los niños, y siempre deben cumplirse dos condiciones. Estas condiciones son que la enfermedad tenga un desarrollo similar en niños y adultos y que la respuesta esperada de los niños al medicamento en cuestión sea también similar a la de los adultos. Por otro lado, la extrapolación podría ser completa o parcial. Para una extrapolación completa deben darse los supuestos de que la respuesta a los fármacos sea parecida y que puedan medirse las concentraciones de fármaco para evaluar la respuesta. La extrapolación parcial, por su parte, puede darse en el caso de que la respuesta al fármaco no pueda predecirse por ser diferente a la de los adultos y en el caso de que no se pueda medir o estimar la concentración de fármaco.

Por tanto, para la mayoría de casos se debe conocer la fisiopatología, farmacocinética y farmacodinamia de los organismos de los pacientes pediátricos previamente a la terapia farmacológica para que esta resulte segura y eficaz. Con el grupo de los neonatos hay que prestar especial atención y tener mayor cuidado dadas sus características fisiológicas y su alta vulnerabilidad.

La farmacocinética hace referencia, por definición, a los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos en el organismo.

### **Absorción**

La absorción de un fármaco consiste en el proceso por el cual el fármaco pasa del lugar de administración al torrente sanguíneo (14). Esta absorción depende mayoritariamente de la vía de administración del fármaco.

El pH gástrico se encuentra disminuido en el recién nacido. En el recién nacido pretérmino no ocurre esta disminución del pH gástrico, pues no se segrega ácido clorhídrico por la inmadurez de sus mecanismos de secreción. Esto desemboca en la producción de un medio alcalino que aumenta la biodisponibilidad de aquellos fármacos que se degradan en medio ácido (tales como la aspirina o penicilina) (11).

El vaciamiento gástrico en los neonatos es lento e irregular, y no alcanza las características adultas hasta los 6-8 meses (13). Además, en los neonatos se encuentra reducida la motilidad intestinal. Esto provoca que la velocidad de absorción sea más lenta en neonatos y lactantes hasta los 6 meses, y por tanto la velocidad del alcance de los niveles plasmáticos deseados también es más lenta. Dado que el vaciamiento gástrico es más rápido cuando se trata de una solución líquida, es recomendable hacer mayor uso de soluciones farmacológicas líquidas. La velocidad de vaciado gástrico disminuida provoca una mayor absorción de los fármacos y, con ello, una disponibilidad sistémica de los mismos más elevada (15).

La flora bacteriana comienza a conformarse con la colonización de bacterias desde los primeros momentos tras el nacimiento, dado que en el feto el tracto gastrointestinal es estéril. Hasta el comienzo de la adolescencia esta flora bacteriana no se desarrolla por completo. Por ello, en los neonatos los fármacos que son metabolizados por estas bacterias no se absorben adecuadamente y disminuye su biodisponibilidad.

La función biliar en neonatos es escasa debido a una disminución de la secreción de ácidos biliares, y por ello pueden ocurrir alteraciones en la absorción de medicamentos liposolubles (1).

Por otro lado, cuando se trata de administración de medicación por vía tópica, los bebés en sus primeros días de vida absorben estos fármacos mas rápidamente que los adultos. Esto se debe al estado de hidratación de la piel de los niños, al escaso desarrollo del estrato corneo y a la amplia superficie corporal en relación con su peso en estos neonatos. Todo esto aumenta la absorción de fármacos vía tópica y, por ello, también se debe tener precaución para evitar las intoxicaciones (11).

Por la vía subcutánea no existen estudios que demuestren grandes diferencias respecto a adultos y esta se usa especialmente para administrar mórficos. Es una buena opción para minimizar las técnicas de administración de fármacos invasivas y da muy buenos resultados (11). También la administración por vía rectal posee las mismas características



que en los adultos, siendo una buena opción cuando está impedida la administración por vía oral.

Respecto a la vía intramuscular, cabe destacar que en los primeros 15 días de vida puede verse modificada debido a alteraciones del flujo sanguíneo a nivel local y a la reducida masa y contractilidad muscular (1). Debido a la elevada proporción de agua en el organismo de los neonatos, la absorción de fármacos hidrosolubles tanto a nivel subcutáneo como intramuscular es elevada (11).

### **Distribución**

Una vez el fármaco es absorbido, se produce su distribución por el organismo. El fármaco pasa al torrente sanguíneo, donde una parte se une a proteínas y otra circula de forma libre en el plasma sanguíneo. Esta última es la fracción de fármaco activa, la que llega al lugar de acción donde ejerce su función (1).

Los fármacos pueden unirse a diferentes compuestos en el torrente sanguíneo, entre los que destacan la albúmina, ácidos grasos, bilirrubina, proteína alfa-1-glucoproteína ácida y lipoproteínas. En los recién nacidos, la concentración de estas proteínas se encuentra reducida. Esto supone un aumento de la fracción de fármaco libre al disponer de menos proteínas en plasma a las que los fármacos pueden unirse. Por otro lado, la capacidad de unión de las proteínas en neonatos también se encuentra reducida, de modo que esto también colabora en la disminución de la unión de los fármacos a las proteínas. Esto se debe tanto a particularidades cualitativas de las proteínas de unión como a un aumento en la competitividad por otras moléculas, como la bilirrubina. Esta molécula tiene una afinidad creciente por la albúmina en las primeras semanas de vida, lo cual puede limitar más aún la unión de los fármacos con esta proteína aumentando entonces las concentraciones plasmáticas de fármaco libre (11). Estas dos características en neonatos respecto a la unión de proteínas hacen que para los fármacos con alta afinidad a proteínas aumente el volumen de distribución y, por tanto, se reduzcan sus concentraciones plasmáticas (1). Por tanto, dependiendo de la afinidad del fármaco por las proteínas de unión puede darse un aumento o una disminución de la fracción libre de fármaco.

En el transporte de los fármacos también puede ocurrir que, a la hora de administrar dos simultáneamente, uno de ellos desplace al otro de su lugar de unión a las proteínas, provocando un aumento de sus niveles en sangre que pueden llegar a ser tóxicos.

El volumen de distribución en neonatos también es distinto del de la población pediátrica y adulta para numerosos fármacos. Esta diferencia depende de diversos factores, entre los cuales cabe destacar la diferente composición corporal, las diferencias de las dimensiones de los compartimentos y distribución del agua en el organismo, las características de la unión a proteínas y a algunos factores hemodinámicos como el gasto cardíaco y la permeabilidad de membranas. También el volumen de distribución depende de las características del fármaco, entre las que se encuentran el tamaño molecular y su solubilidad en agua. Los fármacos solubles en agua en neonatos, por tanto, necesitan dosis mayores (13).

La diferencia del volumen de distribución de algunos fármacos entre lactantes y niños es causa de la diferencia en las dimensiones de los compartimentos de sus organismos y la distribución del agua en ellos. En el recién nacido, y especialmente en aquellos pretérmino, el porcentaje total de agua es mayor. Este porcentaje va disminuyendo con la edad a según aumenta el porcentaje de grasa, de manera que en un recién nacido el agua corporal total comprende el 80% aproximadamente de la masa corporal total (11). Estos cambios en la composición corporal afectan también al comportamiento de los medicamentos solubles en agua, pues se distribuyen en mayor cantidad de espacio corporal y necesitan unas dosis iniciales mayores (15). Esto supone que las concentraciones máximas a administrar de estos fármacos sean más bajas en neonatos que en niños más mayores o que en adultos.

Otro aspecto a destacar es que la barrera hematoencefálica de los neonatos es más permeable en los recién nacidos y ello produce un aumento del espacio que los fármacos tienen para distribuirse (1). Además, el flujo sanguíneo cerebral también es mayor en neonatos. Para fármacos con permeabilidad limitada, esto puede traducirse en un aumento de su concentración y una mayor eficacia a dosis más bajas, al igual que mayor posibilidad de aparición de efectos adversos en el sistema nervioso central. Por tanto, el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica combinada con un aumento de fármaco libre en sangre puede provocar que este se encuentre en el sistema nervioso central en altas concentraciones (11).

Por último, algunas de las características particulares de los recién nacidos prematuros son la menor concentración de albúmina y los volúmenes de distribución mas elevados que en recién nacidos a término. Esto en ocasiones es contrarrestado con la hipotensión, disminución del gasto cardíaco y perfusión tisular disminuida característica de neonatos

pretérmino. Sin embargo, todo esto provoca incertidumbre ante la adecuación del uso de fármacos en este tipo de neonatos de manera muy particular (11).

## **Metabolismo**

Para que los fármacos puedan ser eliminados del organismo, es necesario que sean transformados primero en compuestos polares e hidrosolubles, denominados metabolitos, a través de reacciones de biotransformación. Estos metabolitos son compuestos inactivos o con menor actividad que la droga de la que proceden, en la mayoría de los casos, aunque para algunos fármacos estos metabolitos también tienen una actividad importante. Este proceso es lo que conocemos como metabolismo. La mayoría de los fármacos son metabolizados en el hígado, pero también pueden ser metabolizados en otros órganos como los riñones. El metabolismo del hígado depende del flujo de sangre y de la actividad de las enzimas. Ambos parámetros se encuentran reducidos en neonatos, quedando reducido también el metabolismo hepático (13). Por tanto, dado que en neonatos estos órganos tienen un nivel de madurez distinto al de los adultos y otras poblaciones pediátricas, es necesario tenerlo en cuenta a la hora de estudiar el metabolismo de fármacos en esta población.

En neonatos a término, y especialmente en neonatos pretérmino, las reacciones de biotransformación están reducidas, de manera que la actividad metabólica de esta población también se encuentra reducida respecto a la población más adulta. Estas reacciones de transformación metabólica pueden dividirse en dos grupos.

Por un lado, se encuentran las reacciones de fase I, en las que en las moléculas se añaden grupos polares mediante reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis. El producto de estas reacciones son metabolitos con menos actividad que la droga de la que proceden o inactivas totalmente. Estas reacciones son llevadas a cabo por unas enzimas denominadas citocromos P450, que tienen también subgrupos, divisiones en isoformas. La isoforma de mayor importancia es la CYP3A4 y la CYP2D6. Estos citocromos aumentan su capacidad metabólica con la edad. Por ello, los recién nacidos poseen una actividad metabólica de estos citocromos muy reducida. Por tanto, en recién nacidos la actividad metabólica se encuentra reducida (1). Durante los 6 primeros meses de vida esta actividad metabólica aumenta gradualmente. Además, cuando se administran fármacos concomitantemente se puede provocar una inducción de la CYP450, lo cual reduce la concentración plasmática y el efecto de los fármacos, o inhibir su actividad, provocando un aumento de las concentraciones y, con ello, del efecto (16).

Por otro lado, se encuentran las reacciones de fase II o de conjugación, en las que el fármaco establece un enlace covalente con una sustancia endógena. El producto de estas reacciones es un metabolito inactivo. El metabolismo a través de estas reacciones varía mucho en función del sustrato del que se trate. Las reacciones más habituales son las de glucuronoconjugación, las cuales consisten en la conjugación del fármaco en cuestión con ácido glucurónico. Estas reacciones están disminuidas en recién nacidos, y alcanzan valores normales a los 2 a 4 de edad. Por tanto, los fármacos que se metabolizan a través de esta última reacción se acumulan en el organismo de los neonatos (1). Las reacciones pueden ser también de sulfatación, las cuales son reacciones enzimáticas completamente maduras en neonatos (16), no afectando así al metabolismo de los mismos.

Con todo, se puede concluir que, dado que el metabolismo está principalmente determinado por la actividad enzimática, y esta incrementa paulatinamente hasta los primeros años de vida, también la actividad metabólica aumenta gradualmente comenzando por encontrarse muy reducida en neonatos de manera general.

### **Eliminación**

La eliminación comprende todo el proceso por el cual los fármacos son eliminados del organismo. Este proceso ocurre principalmente en el riñón, a través de la filtración del fármaco por el glomérulo y de la reabsorción y secreción en el túbulo renal. Dado que el riñón comienza su maduración en la organogénesis fetal y termina en la infancia, la función excretora estará limitada en la etapa neonatal (1).

La filtración glomerular de los fármacos depende de su fracción libre, pues solo esta se puede filtrar, y del flujo sanguíneo renal y la superficie de filtración. Esta filtración glomerular depende de la edad gestacional, siendo inicialmente baja en neonatos al nacer y aumentando en las dos primeras semanas de vida. Por ello, los recién nacidos prematuros tienen una tasa de filtración glomerular menor que los nacidos a término, y esta madura de forma más lenta también (13). La formación de nefronas en el feto finaliza a las 34 semanas de gestación, y la maduración del glomérulo ocurre entre las 34 y 36 semanas de gestación (11). Por tanto, los recién nacidos con menos de 34 semanas de gestación tendrán una maduración y recuento glomerular menor que un recién nacido a término y, con ello, un retraso en la maduración renal general también. El flujo sanguíneo se encuentra disminuido (17). Los procesos de secreción y reabsorción tubular maduran también alrededor de los 7 meses de edad (13). Por todo ello, los fármacos que se eliminan por vía renal principalmente presentan en recién nacidos unas vidas medias aumentadas,

aumentando el riesgo de exposición prolongada a fármacos y el riesgo de producir toxicidad (11).

En conclusión, se ha demostrado que existen grandes diferencias en la farmacocinética de los fármacos respecto a todos los parámetros en los recién nacidos en comparación con pacientes pediátricos mayores y adultos. Esto conlleva a la necesidad de vigilar de manera muy exhaustiva la prescripción y administración de estos fármacos, no solo por parte médica sino también por parte de los profesionales de enfermería, quienes deben conocer estas diferencias para prestar atención a posibles alteraciones o errores.

El resumen esquematizado de los resultados obtenidos respecto a la farmacocinética y las precauciones derivadas de esta en la prescripción y administración del tratamiento farmacológico neonatal puede consultarse en ANEXO 2.

## **ESTADO ACTUAL DEL USO DE MEDICAMENTOS EN CONDICIONES NO APROBADAS**

Actualmente, en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales se hace uso de fármacos que no están aprobados, tal y como evidencia la literatura disponible. Para contextualizar este problema, conviene definir las distintas formas en las que un fármaco puede ser administrado en condiciones no aprobadas.

En primer lugar, existen los fármacos que se prescriben fuera de ficha técnica (FFT), los denominados *off-label*, que son aquellos que se administran en condiciones diferentes a las autorizadas para su comercialización por parte de la agencia reguladora del país correspondiente. Estas distintas condiciones pueden ser diferentes edades, indicaciones, dosis y vías de administración. Por otro lado, los medicamentos sin licencia son aquellos que están contraindicados para la población para la que se quiere usar, en este caso para neonatos, o aquellos que los profesionales de la salud adaptan para su uso en estos pacientes (12). Sin embargo, es importante destacar que en cada estudio se consideraron distintos matices para estos dos conceptos, y esto puede alterar la precisión de los datos obtenidos y dificultar la comparación entre los resultados de distintos estudios.

Existen numerosas investigaciones que ponen de manifiesta el uso de ambos tipos de fármacos no aprobados. Por ello, es necesario contrastar los datos proporcionados por estos estudios encontrados en las diferentes bases de datos.

Empezando por las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales de España, existe información disponible respecto al uso de los fármacos en condiciones no aprobadas. Los estudios realizados por Arocas et al. (7), Sucasas et al. (10), Magalhães et al. (18) y Blanco et al. (19) son los más pertinentes para estudiar el estado actual del tema en España. Los dos primeros estudios analizaron el uso de fármacos aprobados, *off-label* y sin licencia en UCIN españolas, el tercero analizó a población pediátrica en general, aunque los resultados que se han analizado para esta revisión son los referidos únicamente a neonatos, el cuarto revisa los datos en una UCI tanto neonatal como pediátrica. En estos estudios se demuestra que el uso de fármacos *off-label* es muy frecuente, pues los porcentajes obtenidos de prescripciones de este tipo fueron del 22,5% y el 41,4% en los estudios realizados en UCIN, los dos primeros mencionados. Además, en estos tres primeros estudios se demostró que la prescripción *off-label* fue significativamente más frecuente que la de fármacos sin licencia, pues los porcentajes obtenidos de pacientes que recibieron al menos una medicación fuera de ficha técnica fueron más altos que los de los pacientes que recibieron al menos una sin licencia. De todos los pacientes incluidos en los estudios, un porcentaje muy alto (59,5% - 90,2%) recibió al menos una prescripción *off-label*.

Estos resultados son los obtenidos de los estudios realizados en hospitales españoles. Sin embargo, es interesante también comparar la situación del uso de la farmacología no aprobada en distintos países.

En Brasil, se realizaron dos estudios cuyos resultados han de tenerse en cuenta. La investigación llevada a cabo por Costa et al. (12) concluye que prácticamente la mitad de los fármacos prescritos a los recién nacidos fueron medicamentos en condiciones fuera de ficha técnica (49,3%), y la otra mitad fueron medicamentos sin licencia y aprobados a partes iguales. Esto desentona con los resultados obtenidos por de Souza et al. (20) en su estudio, pues estos demostraron que, de todos los medicamentos analizados, un 95,6% fueron fuera de ficha técnica y un 11,2% fueron sin licencia. En ambos estudios, el porcentaje de pacientes que recibieron al menos una prescripción no aprobada fue muy alto, aunque más bajo en el estudio de Costa et al. (12) (99,5% frente a 63,6%).

Para analizar la situación de los países de Europa, existen estudios que analizan la situación en Italia, Turquía, Portugal y Francia. En el estudio realizado por Cuzzolin et al. (21) se analizaron las prescripciones farmacológicas de una muestra de pacientes ingresados en distintas unidades de cuidados intensivos de Italia. Se concluyó que el

87,7% de los neonatos recibían al menos una prescripción no aprobada. Este porcentaje es muy similar al obtenido en Francia por Riou et al. (22), siendo este de 94,8%. Comparado con el estudio de Gidey et al. (23), quienes estudiaron las prescripciones de los neonatos ingresados en la unidad de cuidados intensivos en la ciudad de Ayder, en Turquía, el porcentaje de prescripciones *off-label* y sin licencia es muy similar, siendo un porcentaje muy alto. También se obtuvieron resultados en la línea del resto de estudios respecto al porcentaje de pacientes que recibieron ambos tipos de prescripciones no aprobadas, siendo más alto el de los que recibieron medicación fuera de ficha técnica con bastante diferencia. Sin embargo, Gidey et al. (23) obtuvieron menores diferencias que en los estudios previamente analizados, siendo el 93,44% los pacientes que recibieron al menos un fármaco *off-label* y un 46,72% los pacientes que recibieron al menos uno sin licencia. Joana et al. (24), quienes realizaron el estudio en Portugal, y Riou et al (22) por su parte, encontraron los porcentajes más bajos en los tres aspectos. Demostraron que el 4,4% y 5,2%, respectivamente, de las prescripciones fueron sin licencia y el 52,7% y 59,5% fueron fuera de ficha técnica. Sin embargo, los porcentajes de pacientes que recibieron al menos un medicamento no aprobado fue de un 69,7% en el estudio portugués.

Por último, para analizar la situación en el continente de Asia conviene revisar los resultados obtenidos en tres estudios disponibles. Estos estudios son los realizados por Mazhar et al. (25), Kouti et al. (26) y Yue et al. (27). Los resultados de los dos primeros respecto al porcentaje de prescripciones fuera de ficha técnica fueron muy similares, acercándose al 40% de las prescripciones analizadas. El porcentaje del tercer estudio es de un 21% de prescripciones FFT respecto al total. Estos estudios demuestran una vez más que el porcentaje de fármacos *off-label* es significativamente más alto que el de los fármacos sin licencia. Sin embargo, cabe destacar la diferencia entre los porcentajes obtenidos de pacientes que recibieron al menos una medicación sin aprobación con el estudio de Mazhar F et al. (25), siendo en este de un 34%. La explicación de este estudio en Arabia-Saudí podría consistir en que se reclutaron pacientes de las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales y de otras dos unidades de atención. En conclusión, lo más notable de los estudios realizados en Asia es el menor porcentaje obtenido de las prescripciones en condiciones no aprobadas respecto a las totales, siendo este menor que los resultados obtenidos en otros países.

Como conclusión, es pertinente analizar la revisión realizada por Krzyzaniak et al. (28), pues se realizó un análisis del uso de medicamentos en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales de todo el mundo. Se concluyó que entre un 71% y un 100% de los pacientes de todas estas unidades estudiadas recibían prescripciones fuera de ficha técnica o sin licencia. Este estudio tiene mucha importancia y pertinencia debido a que fue posible concluir que en las UCIN de los distintos países del mundo se hace un uso similar de los medicamentos en condiciones no aprobadas.

Las conclusiones más importantes se resumen esquematizadas en el ANEXO 3.

## **PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS Y PATOLOGÍAS DE LOS NEONATOS QUE RECIBEN MEDICAMENTOS NO APROBADOS**

Un dato muy importante a tener en cuenta en el estudio de la farmacología no aprobada en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, son las características de los neonatos que reciben estos fármacos. La edad y patologías de los pacientes incluidos en los estudios son los datos más pertinentes a analizar.

Lo más destacable del análisis de los pacientes de los estudios seleccionados es la relación hallada entre la edad de los neonatos y el porcentaje de fármacos usados en condiciones no aprobadas. La mayoría de los estudios han demostrado que, en la mayoría de los casos, a menor edad del neonato, mayor es el número de fármacos sin aprobación prescritos. También coincidían en que la población que mayor número de fármacos no aprobados recibían eran los recién nacidos, y de manera especial los prematuros y grandes prematuros. Sin embargo, Sucasas et al. (10) obtuvieron un resultado diferente, concluyendo que los pacientes que reciben las mayores cantidades de fármacos en condiciones no aprobadas fueron aquellos con menos de 37 semanas de gestación seguidos de los que tenían menos de 32, aunque en su estudio el 100% de los grandes prematuros tenían al menos una prescripción sin aprobación. Tampoco Arocas et al. (7) encontraron diferencias entre las prescripciones no aprobadas en prematuros y nacidos a término. También Joana et al. (24) concluyeron que incluso los neonatos a término recibieron mayores fármacos no aprobados. Souza et al. (20) y Kouti et al. (26) demostraron que los recién nacidos prematuros fueron el grupo que recibió la mayor parte de los fármacos sin aprobación, especialmente con menos de 28 semanas de gestación, pues se determinó que las patologías asociadas a la prematuridad eran un factor de riesgo de recibir multitud de medicamentos y, entre ellos, muchos en condiciones no aprobadas.



Además de la edad gestacional, se ha encontrado otro patrón común en los neonatos que mayores fármacos sin aprobación reciben. Este patrón tiene que ver con el bajo peso al nacer. Se ha comprobado que estos pacientes que nacen con bajo peso tienen también mayor posibilidad de recibir un mayor número de prescripciones en condiciones no aprobadas. Este patrón tiene que ver también con el hallazgo de Costa et al. (12), que demostraron que el 100% de los pacientes del grupo de grandes prematuros y bajo peso al nacer que incluyeron en su estudio tenían prescrito al menos un medicamento fuera de ficha técnica. Kouti et al. (26), por su parte, encontró demostraron también este patrón del uso de medicamentos no aprobados en función del bajo peso al nacer.

Otras características de los neonatos que reciben farmacología sin aprobación fue el ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales y la duración de este ingreso. Sucasas et al. (10) demostraron que era mas común la prescripción en condiciones no aprobadas en pacientes cuyo ingreso era superior a 7 días. También Mazhar et al. (25) encontraron que el ingreso en la UCIN y la duración de la hospitalización fueron factores de los que mayormente dependía la probabilidad de recibir medicación *off-label*.

Por último, caben destacar algunos factores encontradas en los neonatos que recibieron farmacología sin aprobación por Sucasas et al. (10) y Mazhar et al. (25), que incluyen ser paciente quirúrgico y recibir ventilación mecánica. Kouti et al. (26) descubrieron patologías comunes a estos neonatos, siendo las mas comunes la sepsis y la ictericia neonatal.

## **PRINCIPALES FÁRMACOS PRESCRITOS SIN APROBACIÓN**

Es importante determinar los fármacos y grupos de fármacos concretos de los que se hace un uso más frecuente en condiciones no aprobadas. Estos datos nos permiten relacionar la farmacocinética con las patologías y el uso que se hace de estos fármacos en los neonatos ingresados en las unidades de cuidados intensivos. Para estudiar los distintos grupos de fármacos utilizados en estas unidades se ha utilizado en todos los estudios la clasificación *Anatomical Therapeutic Chemical Classification system* (ATC).

La inmensa mayoría de los estudios seleccionados coincidieron en que el grupo de fármacos que más frecuentemente se prescriben en condiciones no aprobadas en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales son los antiinfecciosos de uso sistémico. Estos fármacos son los más usados en primer y segundo lugar en la mayoría de los estudios, e independientemente del puesto que ocupan en frecuencia de prescripción, en

prácticamente la totalidad de estudios se han mencionado los antiinfecciosos de uso sistémico en la lista de medicamentos más utilizados de forma no aprobada. Por tanto, estos medicamentos tienen un papel protagonista en la farmacología sin aprobación de las UCIN. Estos fármacos se utilizaron especialmente dentro de la categoría de prescripción fuera de ficha técnica (24).

Dentro de estos antiinfecciosos sistémicos usados *off-label* especialmente, aunque también sin licencia, hay algunos que se mencionan como de los más usados en los diferentes estudios. La inmensa mayoría coinciden en que la gentamicina y ampicilina son los dos más utilizados. Se mencionan otros antiinfecciosos sistémicos también, como la Cefazolina (10), la vancomicina, la ceftazidima (23), amikacina, ampicilina (21), piperacilina/tazobactam, tobramicina (25) y bencipenicilina (28).

Respecto al resto de grupos de fármacos usados en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales fuera de ficha técnica no hay ninguno que predomine. Los distintos estudios mencionan diferentes grupos, y muchos aseguran que es difícil determinar unos grupos en concreto debido a que depende mucho de la edad, sobre todo. Algunos concluyen que otros grupos muy frecuentemente utilizados fuera de ficha técnica son los del tracto alimentario y metabolismo, los del sistema nervioso, sistema respiratorio y los cardiovasculares. Estos grupos fueron algunos de los que se clasificaron como muy comunes en prescripciones *off-label*, aunque algunos estudios los incluyen también en los fármacos usados sin licencia. Los datos respecto a estos grupos de fármacos son dispares y hay muchas diferencias entre los estudios analizados, con lo cual tampoco tiene mayor pertinencia. En lo único que si ha habido una puesta en común claramente ha sido en los ya mencionados antiinfecciosos de uso sistémico.

Además de realizar la clasificación por grupos de fármacos más frecuentemente usados, se analizaron también los fármacos en concreto que se prescribieron mayormente sin aprobación en ambas formas, fuera de ficha técnica y sin licencia. En el caso de los fármacos prescritos *off-label*, ya se ha mencionado que existe unanimidad con la conclusión de que la gentamicina y ampicilina son los más usados o, por lo menos, se encuentran entre los más usados. Un estudio que no coincide en la conclusión de que la gentamicina se encuentra entre los fármacos mas usados de manera *off-label* fue el de Riou et al. (22), quienes concluyeron que, en lugar de la gentamicina, se hacía un mayor uso de la amikacina. Por último, cabe destacar los resultados obtenidos en el estudio chino de Yue et al. (27), quienes encontraron una gran diferencia entre los antimicrobianos de

elección en otros países en comparación con China. Concluyen que estas diferencias se deben a los patógenos presentes en esta región, la sensibilidad a antibióticos, el contexto de China, la restricción de este país en la administración de aminoglucósidos como la gentamicina y la resistencia que se ha desarrollado en esta población a la ampicilina. Por todo ello, aunque los resultados de este estudio son diferentes respecto a los tipos de antimicrobianos más utilizados, tampoco es comparable dada la situación legal y de resistencias a antibióticos de China.

Por otro lado, también se ha demostrado que algunos de los fármacos más usados fuera de ficha técnica son el fentanilo, vitaminas (E, K), la cefazolina, paracetamol, aminofilina, heparina, multivitaminas, vancomicina, ceftazidim, fluconazol, ranitidina, amikacina, midazolam, tobramicina, salbutamol, bencilpenicilina, furosemida, teofilina, folinato cálcico, hierro y rifamicina.

Entre los fármacos sin licencia, destacó la alta frecuencia de uso de la cafeína, especialmente en el síndrome de apnea en niños, indicación no incluida en ficha técnica. También se considera sin licencia por administrarse una preparación de citrato de cafeína preparada por las farmacias de los hospitales por una cuestión de eficiencia, pues en otras formas si está aprobado el citrato de cafeína (7). También destaca el uso de paracetamol, el fenobarbital, hidrocortisona, morfina, la aminofilina, sulfonato de poliestireno, manitol, dextrosa monohidrato, noradrenalina, clorhidrato de ketamina, fosfato de glucosa, nifedipino, ácido fólico, vitamina E y vancomicina dentro de los fármacos mayormente usados sin licencia.

Por último, cabe destacar que Krzyzaniak et al. (28) demostraron que, dentro de los medicamentos considerados peligrosos, los más usados fueron el fentanilo, morfina y heparina.

Además de estudiar los fármacos más frecuentemente utilizados de manera no aprobada, conviene estudiar también las formas de administración de las que se hizo uso en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, pues esta es una indicación posible de prescripción sin aprobación. Fue muy común en la mayoría de los estudios que la administración más frecuente fuese la intravenosa, seguida de la oral (26)(28)(27). También destacaron las formas de administración tópica, intramuscular y endotraqueal.

Se resumen los resultados obtenidos sobre los fármacos mas frecuentemente utilizados en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales en condiciones no aprobadas en el ANEXO 4.

## **TIPOS DE PRESCRIPCIONES EN CONDICIONES NO APROBADAS**

La administración no aprobada puede deberse a distintos motivos. Estas razones tienen que ver con condiciones de medicación distintas a las aprobadas en el caso de prescripciones fuera de ficha técnica, y con las adaptaciones que se realizan de los fármacos en el caso de los que se prescriben sin licencia.

Los principales motivos encontrados en los distintos estudios por los que la administración fue fuera de ficha técnica fueron la edad, la dosis, la frecuencia, la indicación y la vía de administración. La conclusión común a todos estos estudios es que la edad es el factor más frecuente responsable de la prescripción fuera de ficha técnica.

Respecto a la prescripción sin licencia, se debe destacar que una de las formas más comunes son las preparaciones de fármacos en condiciones distintas a la original y aprobada. Los autores indican que son necesarias cuando no existen fórmulas que hagan posible la dosificación necesaria en neonatos. Para solventar esta imposibilidad se suelen realizar preparaciones en farmacia hospitalaria que no tienen licencia en esa forma de administración. Joana et al. (24) también encontraron tres principales razones por las que las prescripciones debían realizarse sin licencia. Estas razones fueron la comercialización de combinaciones de los fármacos con otros principios activos, el uso de fármacos que están actualmente retirados y la comercialización de formular que no son adecuadas para su uso en neonatos. Por último, Riou et al. (22) también determinaron ciertas características para la farmacología sin licencia. Entre estas destacan el uso de los medicamentos que aún no han sido dotados de la licencia correspondiente y de medicamentos procedentes de otros países donde si tienen licencia.

## **USO DE ANTIINFECCIOSOS DE USO SISTÉMICO**

Dado que los antiinfecciosos de uso sistémico son, con diferencia, los fármacos mayormente utilizados en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, conviene estudiarlos y describir su uso más a fondo.

Los neonatos son una población que está expuesta a una gran cantidad de fármacos. Los antimicrobianos, antibióticos o antiinfecciosos son los medicamentos más frecuentemente administrados a los recién nacidos. Esto se puede deber a varias razones, todas derivadas del alto riesgo que corren a contraer infecciones. Entre estas razones se encuentran la inmadurez de su sistema inmunológico, su fina piel y la disminución de su microbiota intestinal. Sin embargo, la efectividad de estos fármacos y su seguridad se encuentra comprometida por la farmacocinética y la fisiología característica de los neonatos.

En muchas ocasiones estos antiinfecciosos se usan a partir de la extrapolación de datos del tratamiento adulto, pues se cumplen las condiciones para que esta extrapolación sea posible. Estas condiciones se cumplen parcialmente, pues la respuesta esperada al tratamiento con antiinfecciosos y el progreso de la enfermedad son similares a los resultados en adultos. Sin embargo, debido a algunas características farmacocinéticas de los neonatos, en muchas ocasiones estas condiciones no se cumplen impidiendo la extrapolación de datos de adultos a neonatos. Por ejemplo, dado que la absorción gastrointestinal está disminuida en recién nacidos y, por tanto, no se pueden tener datos certeros sobre la biodisponibilidad, esta práctica sigue sin ser segura debido a las características de los neonatos (13).

Por tanto, la farmacocinética neonatal afecta directamente a los fármacos antiinfecciosos dadas sus características por muchas razones. Tal y como se ha explicado anteriormente, el metabolismo y eliminación en neonatos se encuentra disminuido. Esto afecta en la dosificación de los fármacos, en este caso de los antiinfecciosos. La tasa de filtración glomerular y el flujo renal, entre otros parámetros, se encuentran disminuidos en los neonatos, prematuros especialmente, y van en aumento en las primeras semanas de vida por lo que, dado que los antimicrobianos se eliminan por vía renal, es preciso tener esto en consideración. Por otro lado, la mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica hace que sea posible que la penetren estos fármacos. El volumen de distribución en recién nacidos también se encuentra aumentado, afectando a la distribución de los antiinfecciosos solubles en agua especialmente. Por todo ello, es complicada la dosificación y prescripción adecuada de los antimicrobianos en neonatos. De hecho, tal y como se ha comprobado anteriormente, es necesario hacerlo de manera no aprobada en la mayoría de los casos para evitar extrapolar las dosis e indicaciones para adultos, pues dadas las características especiales de los neonatos, no sería correcto.

Sandoval et al. (29), nos proporcionan una revisión de la literatura disponible y más actualizada para facilitar el uso correcto de los fármacos antiinfecciosos en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales. Este estudio hace una revisión de distintos tipos de fármacos antimicrobianos. Para esta revisión analizaremos la información sobre la gentamicina y ampicilina, pues como anteriormente ya se ha comprobado, estos son los medicamentos con el uso más extendido de manera no aprobada en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales en la mayor parte de los países.

La gentamicina es un antiinfeccioso perteneciente al grupo de los aminoglucósidos, utilizado para los casos de infecciones bacterianas graves del sistema nervioso central, el tracto urinario y respiratorio, piel y tejidos blandos e infecciones intraabdominales (13) en los recién nacidos. En muchas ocasiones se utiliza junto con la ampicilina para el tratamiento de sepsis tempranas. La *food and drugs administration* autoriza la utilización de gentamicina en casos de las sepsis ya mencionadas.

Aunque la eficacia de la gentamicina depende del alcance de la concentración plasmática máxima, es también peligroso mantener estas concentraciones por el riesgo de producir toxicidad por acumulación de fármaco en oído y riñones. Sin embargo, esto aún no está completamente comprobado. Algunos estudios incluso han demostrado que el riesgo de producir hipoacusia por toxicidad por gentamicina es mayor en niños mayores que en neonatos, pues las dosis en recién nacidos son siempre más bajas y su oído es menos vulnerable a la ototoxicidad.

La mayoría de indicaciones de gentamicina para los neonatos son por sospecha de sepsis. Normalmente, se termina el tratamiento con gentamicina cuando se descarta este diagnóstico. Por ello, se cree que en estos ciclos cortos es posible que se pueda alcanzar la concentración plasmática máxima sin alcanzar la concentración plasmática mínima tóxica. De todos modos, sigue siendo un interrogante sin resolver.

A la hora de prescribir la dosificación de la gentamicina, hay que tener en cuenta varios aspectos. En primer lugar, hay que considerar que la hipotermia afecta al aclaramiento de la gentamicina disminuyéndola en un 50%, y eso aumentaría el riesgo de toxicidad por acumulación de gentamicina en el organismo. El peso al nacer también se demostró que tenía un papel importante en el nivel de aclaramiento de la gentamicina. Por ello, se recomienda aumentar la frecuencia de dosificación.

Por otro lado, se debe considerar también que, dado el aumento del volumen de distribución en neonatos, la dosis para alcanzar concentraciones terapéuticas puede ser mayor. Además, el volumen de distribución aumenta también en los recién nacidos con diagnóstico de sepsis (13), lo cual hace aún más complicado saber cual es la dosis ideal para alcanzar la concentración terapéutica máxima en el organismo séptico.

Arocas et al. (7) demostraron la existencia de una indicación para recién nacidos en su ficha técnica, pero esta indica que deben separarse las dosis 8 horas, las cuales no se respetaron. Estos cambios en la frecuencia de administración de la gentamicina se incluyen en algunos protocolos de las guías de práctica clínica pediátrica.

La ampicilina, por su parte, pertenece al grupo de los antiinfecciosos  $\beta$ -lactámicos. Para este grupo de fármacos, la mayor efectividad para alcanzar la actividad bactericida máxima se relaciona con el tiempo que permanecen las concentraciones plasmáticas más altas que la concentración inhibitoria mínima. La vida media de la ampicilina disminuye a medida que aumenta la eliminación del proceso farmacocinético en los neonatos, lo cual ocurre rápidamente en las primeras semanas de vida.

Johnson et al. (13), indican que la ampicilina se utiliza en casos de infecciones respiratorias, de tejidos blandos, gastrointestinales, genitourinarios y en meningitis bacteriana y septicemia. A pesar de estar autorizada según la *Food And Drugs Administration* para estos diagnósticos, la dosis para su uso en neonatos no está especificada, y por ello se hace un uso de dosis de ampicilina en función del peso en la mayoría de las ocasiones.

La ampicilina, según Arocas et al. (7), tiene indicación para mayores de un año en su ficha técnica, a pesar de que las guías de práctica clínica pediátrica recomiendan su uso en recién nacidos tanto para tratamiento como para profilaxis.

Existen datos muy limitados sobre la dosificación de ampicilina en neonatos, a pesar de ser ampliamente frecuente su administración en las Unidades de cuidados Intensivos Neonatales. La dosificación de este fármaco se ha basado en la extrapolación de los datos de adultos y niños más mayores hasta hace poco tiempo. Sin embargo, las últimas referencias pediátricas se ha indicado la adecuación de una administración con menor frecuencia debido a la precaria función renal del neonato en sus primeras semanas de vida. Dado que la ampicilina es hidrosoluble, su eliminación se realiza a nivel renal, y dada la disminución de la función renal en el neonato, especialmente de la tasa de

filtración glomerular (13), se debe tener precaución con la dosificación de ampicilina. La eliminación se realiza por metabolismo hepático solo en un 10% (15). La vida media de eliminación de la ampicilina disminuye, por tanto, en estas primeras semanas de vida a medida que aumenta la función renal.

Hay que tener precaución también con la ampicilina en lo referido a su penetración a través de la barrera hematoencefálica por el aumento de su permeabilidad en neonatos. Sin embargo, se he demostrado cierta eficacia de este fármaco en meningitis bacteriana precisamente por la posibilidad de llegar al líquido cefalorraquídeo con la ampicilina. Lo que aún no está claro es la dosificación necesaria para evitar la toxicidad manteniendo su efecto sobre la meningitis. Esto es especialmente complicado en prematuros (29).

Por tanto, tal y como se ha comprobado, la gentamicina y ampicilina cumplen con las características de los fármacos con los que se debe tener precaución por diversas razones ya explicadas anteriormente. Tal y como se ha concluido también, la dosificación ideal y efectiva de ambos medicamentos aun no está comprobada. Es fácil caer en el error de una dosificación insuficiente, la cual resta eficacia al tratamiento, o a una dosificación excesiva que conduce a un riesgo de toxicidad elevado. Por tanto, se comprueba una vez más que no es tarea fácil determinar las dosis de medicamentos en neonatos por su complicada farmacocinética y fisiología, y que esto obliga a las autoridades y profesionales a trabajar con menos seguridad y conocimiento, prescribiendo estos fármacos sin aprobación en la mayoría de las ocasiones.

## **PRINCIPALES RIESGOS DERIVADOS DEL USO DE FÁRMACOS EN CONDICIONES NO APROBADAS**

Respecto a los aspectos legales de la prescripción de fármacos fuera de ficha técnica, cabe destacar que en España es necesaria una autorización previa por parte de la comisión de farmacia del gobierno regional. Pese a ello, en la mayoría de los casos de neonatos en las Unidades de Cuidados Intensivos el uso de los fármacos viene condicionado por la gravedad y urgencia de las situaciones que suelen darse en estos pacientes en estas unidades. Esto hace que no sea posible conseguir una autorización previa a la utilización de los fármacos fuera de ficha técnica o sin licencia. Esto implica que exista un cierto riesgo en el uso de estos fármacos y, a su vez, que puedan tomarse iniciativas ante situaciones que requieran actuar de manera urgente (7).



Existe poca evidencia científica sobre las reacciones adversas y errores más comunes en la administración de fármacos en población tanto pediátrica como neonatal. En la revisión sistemática realizada por Santesteban et al. (30) se analizó la evidencia disponible sobre los errores de medicación que ocurren en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales. Demostraron que el riesgo de sufrir efectos adversos a los medicamentos utilizados era mayor en los recién nacidos que en otros grupos de edad.

Respecto a los errores de medicación se comprobó, según algunos estudios revisados, que la administración de medicamentos era el momento en el que mayor número de errores ocurrían, representando el 41% de los errores producidos en total. Los factores humanos fueron la causa del error más frecuente. El 30% de los errores fueron por prescripción y el 24% por dispensación. El 6% de los errores tuvieron que ver con el registro de administración. Las tasas más altas de errores ocurrieron en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales. Esto ocurría por la dificultad que supone la dosificación en estos pacientes tan pequeños. Se necesitan cálculos precisos y diluciones que suponen un gran riesgo de equivocación. Estas diluciones en la mayoría de las ocasiones son responsabilidad y función enfermera, por lo que los profesionales de enfermería fueron responsables de muchos de los errores cometidos por factores humanos. Se demostró también una relación entre la administración sin licencia y el número de errores cometidos, especialmente con errores en la dispensación, prescripción y administración. Por otro lado, los errores de gravedad moderada ocurrían también con mayor frecuencia cuando se trataba de medicaciones con prescripción fuera de ficha técnica o sin licencia. Para reducir estos errores es importante la formación y colaboración de todos los profesionales que forman parte del equipo de atención al paciente pediátrico, pues es importante conocer los fármacos que se administran fuera de ficha técnica o sin licencia para tener mayor precaución, así como para aumentar la vigilancia de la respuesta del paciente a estos medicamentos (30).

Caben destacar varios puntos importantes que concluyeron Krzyzaniak et al. (28) en su estudio respecto al riesgo de la utilización de farmacología no aprobada en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales a nivel mundial. Estas conclusiones importantes son puntos que deben ser un foco de atención de los neonatólogos, farmacólogos y farmacéuticos de hoy en día.

En primer lugar, es importante el uso tan extendido de antibióticos en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales no solo por el riesgo del desarrollo de resistencia a los

mismos sino por la falta de autorización y recomendaciones de dosis y vía, entre otras. También cabe destacar que la polifarmacia es otro punto importante que considerar en las UCIN, pues es un factor que afecta directamente a la seguridad de los neonatos por el riesgo a producir reacciones adversas medicamentosas. La elección incorrecta de medicamentos, dosis, vías de administración y frecuencia de dosificación también debe ser un punto que tener muy en cuenta por producir perjuicios en la salud de los neonatos que las sufren. El uso elevado de medicamentos peligrosos, fuera de ficha técnica y sin licencia es otro de los factores que este estudio destaca como importante para la neonatología clínica actual, pues demuestra la necesidad de realizar ensayos clínicos que demuestren la información necesaria para crear pautas de administración de medicamentos segura para los recién nacidos (28).

Para finalizar, es interesante destacar el hecho de que esta situación de la prescripción de fármacos no aprobados en los pacientes neonatos no ha cambiado en los últimos años, a pesar de la evidencia disponible respecto a su alto uso y riesgo. Esto ya lo demostraron Nir-Neuman et al. (31) en su estudio, en el cual comparaban la prevalencia del uso de los fármacos *off-label* y sin licencia con la prevalencia de una década anterior. Concluyeron que, aunque durante los últimos años hay una mayor conciencia sobre la importancia de obtener productos sanitarios y farmacológicos debidamente autorizados para los pacientes pediátricos y se ha conseguido un avance significativo en la regulación y control del uso de estos medicamentos en Europa y Estados Unidos, aún hay poca información sobre farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos usados en neonatos de forma no aprobada. Esto provoca que las dosis no sean las correctas muchas veces y que se produzcan numerosas reacciones adversas a medicamentos. Aunque es un gran avance la regulación de estos medicamentos y que ya sea legal la prescripción fuera de ficha técnica o sin licencia, sigue suponiendo una gran responsabilidad y riesgo para aquellos médicos que deben enfrentarse a la realización de estas prescripciones sin todas las garantías de seguridad para sus pacientes y para todas las enfermeras que se enfrentan a su administración. Con todo, este estudio demostró que la administración de medicamentos sin aprobación no solo no disminuyó en los últimos años, sino que aumentó. Aunque esta situación fue demostrada en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en concreto, se puede extrapolar esta situación y podemos determinar que sigue siendo un problema serio para la salud de los niños en la actualidad. Sigue siendo indiscutiblemente necesario aumentar la disponibilidad de productos sanitarios y

medicamentos seguros y autorizados para los niños, especialmente para los neonatos, y mientras esto no sea posible los profesionales sanitarios deben trabajar con estricta precaución y cuidado en la prescripción y administración de estos medicamentos que, aunque legales, no están aprobados.

## **6. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS**

En primer lugar, es pertinente analizar los estudios obtenidos a partir de la estrategia de búsqueda en las distintas bases de datos. Inicialmente, llamó la atención la dificultad a la hora de obtener información sobre farmacología no aprobada. Fue difícil encontrar términos de búsqueda para los que pudiesen obtenerse estudios que analizaran los medicamentos sin aprobación, teniendo que probar diferentes combinaciones. Hubo bases de datos en las que incluso no se encontró ni un solo artículo que tratase la farmacología sin aprobación en neonatos. Por ello, finalmente solo pudo hacerse uso de las tres bases de datos y el buscador de los que si se pudo obtener un número considerable de estudios. Esto demuestra la escasez de información sobre el tema y, por tanto, también la necesidad de realizar investigaciones y estudios sobre ello. Es preciso disponer de información actualizada sobre el uso de medicamentos no aprobados, especialmente en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales debido al riesgo que esto supone. Aunque es comprensible y evidente la dificultad de realizar investigación en población neonatal por razones éticas y legales ya descritas, es necesario, por lo menos, lanzar evidencia de la situación actual para trabajar sobre la mejor información posible. De esta manera, los distintos países también pueden colaborar, llevar a cabo acuerdos y poner en común la información siempre para la búsqueda de la mejor praxis posible y por el bien de los pacientes. Es necesario dar voz a esta situación que viven los neonatos en todo el mundo y destinar más recursos a la investigación con esta población y a la obtención de información actualizada.

Los estudios que se obtuvieron de las distintas bases de datos trataban, en general, de diversos temas alrededor del mismo tema central. Es decir, el tema de la farmacología no aprobada en neonatos es tan amplio que tuvo que realizarse el reclutamiento de estudios por temas. De los estudios que describían la situación del uso de medicamentos en las Unidades de Cuidados Intensivos de los distintos países, destaca la actualidad de estos, siendo todos publicados en años muy recientes. Esto demuestra que es un tema muy actual, sobre el que ha aumentado la preocupación desde hace poco. Aunque para esta

revisión narrativa solo se incluyeron los estudios recientes, estos eran mucho más numerosos que los antiguos de todas maneras.

Por otro lado, destacó que en todos los estudios se obtuvieron unas conclusiones sobre datos concretos muy comunes a todos ellos. Esto también demuestra que la situación es parecida en los distintos países analizados. Los porcentajes de fármacos no aprobados es indiscutiblemente alto en todas las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales incluidas en la revisión, al igual que el porcentaje de neonatos recibidores de estos fármacos. El hecho de que todos los estudios, aunque con variaciones en los datos, demostrasen el alto uso de los medicamentos no aprobados en las unidades de críticos es muy importante, dado que lanza la evidencia necesaria para justificar la necesidad de atender a esta situación. No es algo que ocurra ocasionalmente o solo en algunos países u hospitales de ciertas características, sino que es algo que afecta a los neonatos ingresados en unidades de críticos de todo el mundo.

También es interesante destacar la dificultad de encontrar artículos que trataran la farmacocinética de los neonatos de forma actualizada. Si se pudo encontrar información fiable y actualizada en otras fuentes de datos en lugar de en las bases de datos que se utilizaron para la revisión. Sin embargo, llama la atención que no existiesen en las bases de datos demasiados estudios que realizasen el estudio exhaustivo de la farmacocinética. Esto demuestra que, al no tener información en ficha técnica ni en recomendaciones oficiales sobre los fármacos en neonatos, tampoco se hace mucho inciso en su farmacocinética. Sin embargo, tal y como se ha demostrado en esta revisión, es muy importante tenerla en cuenta a la hora de elegir los parámetros de los tratamientos farmacológicos, pues afecta directamente a los mismos.

Por otro lado, también destaca la falta de información sobre riesgos y reacciones adversas derivadas de la prescripción no aprobada. Fue difícil encontrar artículos suficientes que trataran el tema de los riesgos o de las precauciones que deben tomarse en la prescripción y administración de estos fármacos. En este caso, por tanto, se evidencia una realidad que puede preocupar más que la anterior. Se ha demostrado el uso tan extendido de la farmacología sin aprobación, y es difícil encontrar información suficiente sobre los riesgos, precauciones o reacciones que esta puede causar. Para este problema es necesario realizar investigaciones y recolección de información de las distintas Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales en las que se lleve a cabo este tipo de prescripciones,

pues así los profesionales podrán trabajar con mayor seguridad y bajo el respaldo de la evidencia científica.

En el caso de los antiinfecciosos de uso sistémico sí que se han encontrado algunos estudios que trataban el uso de los mismos. Esto demuestra que, aunque siga siendo complicado o incluso imposible investigar con neonatos en muchos casos, el disponer de información sobre la farmacocinética de los neonatos y su relación con los fármacos a prescribir aumenta significativamente la seguridad con la que se administran. Esto se debe a que, aunque no sean recomendaciones oficiales ni de ficha técnica, los estudios de los diferentes fármacos permiten a los profesionales trabajar en base a cierta evidencia científica, aumentando la seguridad de sus pacientes.

Por último, es muy importante incidir en la pertinencia que tiene el conocimiento de la farmacología en condiciones no aprobadas para los profesionales enfermeros. Los enfermeros son los responsables de la preparación y administración de los fármacos y, por tanto, son también responsables de todas las reacciones que estos puedan ocasionar, tanto si son reacciones adversas como las posibles faltas de eficacia. Es importante que los enfermeros sepan con qué fármacos están trabajando y en que condiciones. Es decir, es necesario que cuando deban administrar medicaciones en condiciones no aprobadas tengan conocimiento de ello. Esto permitiría un aumento de la atención en la administración y preparación de estos fármacos para evitar ciertos errores que, dada la falta de información, serían de una gravedad destacable. Además, el tener conocimiento sobre estos fármacos no aprobados, incitaría a los profesionales a estar actualizados en la última evidencia científica disponible. Al no tener unas pautas y recomendaciones oficiales y seguras, los profesionales deben investigar sobre las actualizaciones de esta información mas aún que con otros fármacos para los que si existe mucha seguridad. Además, los enfermeros tienen un papel crucial en la detección y recopilación de datos e información de los pacientes que reciben estos tratamientos. Esto es absolutamente necesario para detectar reacciones adversas, datos de eficacia y otros datos que puedan ayudar en la investigación de la farmacología en condiciones no aprobadas.

Después de la revisión realizada sobre el uso de fármacos en condiciones no aprobadas en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, queda demostrada la necesidad de invertir y avanzar en la investigación con la población neonatal en lo que respecta a los tratamientos farmacológicos sin aprobación, tanto fuera de ficha técnica como sin licencia. No solo se ganaría seguridad para los neonatos, sino que aumentaría la calidad

de los cuidados que podríamos brindar a nuestros pacientes quienes, al fin y al cabo, son el centro de todo nuestro trabajo.

## **LIMITACIONES Y FORTALEZAS**

Una de las limitaciones principales encontradas en la realización de esta revisión narrativa fue la dificultad de encontrar un número suficiente de estudios acerca del uso de la farmacología en condiciones no aprobadas en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales y de la farmacocinética de los mismos. Otra limitación importante fueron los distintos matices que adquirirían los términos de fármacos fuera de ficha técnica y sin licencia en los diferentes estudios. Esto afectaba a los porcentajes de fármacos y pacientes que recibían ambos tipos de medicación. Finalmente pudieron obtenerse conclusiones en global menospreciando estas diferencias, pero es una limitación no considerada en los resultados de esta revisión que sería conveniente revisar en futuras investigaciones.

La fortaleza principal de esta revisión narrativa ha sido la novedad que supone este tema de investigación. Aunque inicialmente fue una limitación, también ha sido una fortaleza del trabajo el hecho de estudiar un tema que aún sufre muchas carencias en la evidencia científica por permitir realizar un trabajo novedoso y original. La fortaleza más destacable ha sido la oportunidad que este trabajo ha supuesto para evidenciar, una vez más, la realidad de la investigación farmacológica en neonatos. Este estudio ha podido demostrar de nuevo la necesidad que existe de aumentar la evidencia científica respecto a este tema siendo comprensible también la complicación que supone la investigación pediátrica.

## **7. CONCLUSIONES**

El uso de fármacos en condiciones no aprobadas en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales es una práctica muy común y extendida. Esto se debe a la imposibilidad de trabajar sobre guías y recomendaciones oficiales autorizadas, o con información en ficha técnica. Causas de ello son la complicada inclusión de los neonatos a los estudios, los problemas éticos que esto supone y la vulnerabilidad de los organismos de los neonatos, además de su complicada y característica farmacocinética y fisiología. Sin embargo, el uso tan extendido de los tratamientos farmacológicos sin aprobación y los riesgos derivados de ellos, evidencian la necesidad de avanzar en la investigación de estos fármacos en población neonatal. Esto ha sido posible determinarlo gracias a la revisión de la literatura científica disponible que se ha realizado en el presente trabajo.

Se han cumplido con los objetivos marcados inicialmente. Ha sido posible revisar el uso de los fármacos prescritos en condiciones no aprobadas en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales con evidencia científica actualizada obtenida de diferentes estudios en las distintas bases de datos.

## 8. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer la atención, el trabajo y la disponibilidad de mi tutor, Carlos Félix Sánchez Ferrer. Gracias por respetar mis ideas, animarme a trabajar siempre sobre ellas y por ayudarme a encaminarlas y darles forma.

Quiero agradecer también a mi familia, en especial a mis padres y hermanos, y a mis amigos, la paciencia que han tenido conmigo, la esperanza que han puesto en mí y el ánimo que me han dado en la elaboración de este trabajo y durante los cuatro años de carrera.

También quiero hacer mención especial al servicio bibliotecario de la Universidad Autónoma de Madrid, que me ha permitido recopilar la información necesaria para el desarrollo de este trabajo.

Por último, no puedo dejar de dar las gracias a mis compañeros de clase y, en pocos días, de profesión. Gracias a Alicia, María, Lucía, Nuria, Javier y Roberto. Estoy orgullosa de lo que hemos vivido y alcanzado en estos cuatro años.

Gracias a todo el que me ha acompañado en el camino y ha hecho posible que pueda dedicarme profesionalmente a **cuidar**.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Claudio González QF. Farmacología del paciente pediátrico. Revista Médica Clínica Las Condes. 2016;27(5):652-659.
- (2) Nallely Zurita-Cruz J, Barbosa-Cortés L, Villasís-Keever MA. De la investigación a la práctica: fases clínicas para el desarrollo de fármacos. Rev. Alert. Méx. 2019;66(2):246-253.
- (3) Rubio Martín S, Martín Manjarrés S, Rubio Marín S. Investigación clínica en niños, ¿riesgo o protección? reflexión ética. Enferm Cardiol. 2015;22(65):17-20.
- (4) Kipper DJ. Ética en la investigación con niños y adolescentes: en busca de normas y directrices virtuosas. Rev. Bioét. 2016;24(1):37-48.
- (5) Ward RM, Sherwin CM. Newborns still lack drug data to guide therapy. J Pediatr. 2016;82:1410-1411.
- (6) Calvo C, Sainz T, Codoñer-Franch P, Santiago B, Luz García-García M, García V, et al. La investigación en Pediatría en España: retos y prioridades. Plataforma INVEST-AEP. An Pediatr (Barc) 2018;89(5):314.e1-314.e6.
- (7) Arocas Casañ V, Cabezuelo Escribano B, Garrido-Corro B, De la Cruz Murie, P, Blázquez Álvarez MJ, De la Rubia Nieto, M A. Off-label and unlicensed drug use in a Spanish Neonatal Intensive Care Unit. Farm Hosp. 2017;41(3):371-381.
- (8) González Vázquez C, López Guzmán J. Medicamentos off-label: cuestiones terminológicas y conceptuales. Index de Enfermería 2017;26(4):292-294.
- (9) Piñeiro Pérez R, Núñez Cuadros E, Rodríguez Marrodán B, Escrig Fernández R, Gil Lemus MÁ, Manzano Blanco S, et al. Medicamentos fuera de ficha técnica en Pediatría. An pediatr. 2021;94(3):188.e1-188.e9.
- (10) Sucasas Alonso A, Ávila-Álvarez A, Combarro Eiriz M, Martínez Roca C, Yáñez Gómez P, Codias López A, et al. Uso de medicamentos en condiciones no aprobadas en cuidados intensivos neonatales. An Pediatr. 2019;91(4):237-243.
- (11) Zimmerman KO, Benjamin DK, Becker ML. Neonatal Therapeutics: Considerations for Dosing. Am J Perinatol 2019;36(2):18-21.
- (12) Costa H, Costa TX, Martins RR, Oliveira AG. Use of off-label and unlicensed medicines in neonatal intensive care. PLoS One. 2018;13(9).
- (13) Johnson JK, Laughon MM. Antimicrobial Agent Dosing in Infants. Clin Ther 2016;38(9):1948-1960.
- (14) Ritter J, Flower R, Henderson G, Kong Loke Y, Macewan D, Rung HP. Farmacología. 9ª ed. Italia: Elsevier; 2020.



- (15) Rivera-Chaparro ND, Greenberg RG, Cohen-Wolkowicz M. Dosing antibiotics in neonates: review of the pharmacokinetic data. *Future microbiol.* 2017;12(11):1001-1016.
- (16) Jones BL. Farmacocinética en niños [Internet]. Manual MSD [consultado enero 2021]. Disponible en: [https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/pediatric/C3%ADa/principios-de-tratamiento-farmacológico-en-niños/farmacocinética-en-niños#v38709974\\_es](https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/pediatric/C3%ADa/principios-de-tratamiento-farmacológico-en-niños/farmacocinética-en-niños#v38709974_es).
- (17) Martín L, Jiménez N, Lynn AM. Developmental pharmacokinetics and pharmacodynamics of parenteral opioids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in neonates and infants. *Rev Colomb Anestesiol.* 2017;45(1):72-79.
- (18) Magalhães J, Teixeira Rodrigues A, Roque F, Figueiras A, Falcão A, Herdeiro MT. Use of off-label and unlicensed drugs in hospitalised paediatric patients: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(1):1-13.
- (19) Blanco-Reina E, Medina-Claros AF, Ocaña-Riola R, Vega-Jiménez MA, Márquez-Romero EI, Ruiz-Extremera Á. Utilización de fármacos en niños en cuidados intensivos: estudio de las prescripciones off-label. *Medicina Intensiva.* 2016;40(1):1-8.
- (20) de Souza AS, dos Santos DB, Rey LC, Medeiros MG, Vieira MG, Coelho H. Off-label use and harmful potential of drugs in a NICU in Brazil: A descriptive study. *BMC Pediatr.* 2016;16(13).
- (21) Cuzzolin L, Agostino R. Off-label and unlicensed drug treatments in Neonatal Intensive Care Units: an Italian multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(1):117-123.
- (22) Riou S, Plaisant F, Maucourt Boulch D, Kassai B, Claris O, Nguyen K. Unlicensed and off-label drug use: a prospective study in French NICU. *Acta Paediatrica.* 2015;104(1):228-231.
- (23) Gidey MT, Gebretsadkan YG, Tsadik AG, Welie AG, Assefa BT. Off-label and unlicensed drug use in Ayder comprehensive specialized hospital neonatal intensive care unit. *Ital J Pediatr.* 2020;46(1):41.
- (24) Joana S, Flor de Lima F, Soares H, Guimarães H. Off-Label and Unlicensed Drug Use in Neonatology: Reality in a Portuguese University Hospital. *Acta Med Port.* 2015;28(3):297-306.
- (25) Mazhar F, Akram S, Haider N, Hadi MA, Sultana J. Off-label and unlicensed drug use in hospitalized newborns in a Saudi tertiary care hospital: a cohort study. *Int J Clin Pharm.* 2018;40(3):700-703.
- (26) Kouti L, Aletayeb M, Aletayeb S, Kamal Hardani A, Eslami K. Pattern and extent of off-label and unlicensed drug use in neonatal intensive care units in Iran Open Access. *BMC Pediatrics.* 2019;19(3).
- (27) Yue Y, Chen L, Choonara I, Xiong T, Ojha S, Tang J, et al. Cross-sectional study of drug utilisation in a Chinese neonatal unit. *J Int Med Res.* 2020;48(5).

- (28) Krzyżaniak N, Pawłowska I, Bajorek B. Review of drug utilization patterns in NICUs worldwide. *J Clin Pharm Ther.* 2016;41(6):612-620.
- (29) Sandoval C A, Aravena U M, Cofré S F, Delpiano M L, Hernández M R, Hernández E M, et al. Antimicrobianos en neonatología. Parte I: Recomendaciones de dosificaciones basadas, en la más reciente evidencia en recién nacidos Comité Consultivo de Infecciones Neonatales, Sociedad Chilena de Infectología. *Rev. chil. infectol.* 2020;37(5):490-508.
- (30) Santesteban E, Arenas S, Campino A. Medication errors in neonatal care: A systematic review of types of errors and effectiveness of preventive strategies. *Journal of Neonatal Nursing.* 2015;21(5):200-208.
- (31) Nir-Neuman H, Abu-Kishk I, Toledano M, Heyman E, Ziv-Baran T, Berkovitch M. Unlicensed and Off-Label Medication Use in Pediatric and Neonatal Intensive Care Units: No Change Over a Decade. *Adv Ther.* 2018;35(7):1122-1132.

## 10. ANEXOS

### ANEXO 1.

Autores	Título	Tipo de estudio	Año / País	Resumen
Claudio	Farmacología del paciente pediátrico	Revisión de la farmacología en pediatría	2016 / Chile	La farmacocinética y farmacodinamia en pacientes pediátricos es diferentes a la población adulta. Esto, junto con el uso de medicamentos no aptos para niños o sin aprobación ni evidencia científica de seguridad, hacen que la dosificación en pediatría sea complicada. Es fundamental conocer el comportamiento del fármaco en los organismos pediátricos.
Arocas et al.	Utilización de medicamentos fuera de ficha técnica y sin licencia en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales española.	Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo.	2017 / España	41 pacientes. El 41,4% de las 273 prescripciones fueron FFT y el 5,5% sin licencia. El 90,2% de los pacientes recibió al menos un tto FFT (media de 3 prescripciones por paciente). Las razones principales de la prescripción FFT fueron la edad, la dosis, la frecuencia y la indicación. Los fármacos más prescritos FFT fueron los antiinfecciosos sistémicos, entre ellos ampicilina y gentamicina. No hubo diferencias entre RN a término y prematuros.
Sucasas et al.	Uso de medicamentos en condiciones no aprobadas en cuidados intensivos neonatales	Estudio observacional prospectivo en una UCIN durante 6 meses.	2019 / España	84 pacientes y 564 prescripciones. 127 (22,5%) prescripciones fueron FFT y 45 (8%) sin licencia. El 59,5% de los pacientes recibieron al menos un fármaco no aprobado (el 100% en el caso de grandes prematuros y quirúrgicos). Se encontró relación entre la estancia en UCIN y el nº de prescripciones FFT.
Zimmerman et al.	Neonatal Therapeutics: Considerations for Dosing	Revisión de la farmacocinética neonatal	2020	Los recién nacidos son una población especialmente vulnerable. Están expuestos a fármacos para los que no se tiene información de seguridad, eficacia o dosificación adecuada. El conocimiento de la farmacocinética en neonatos es clave para garantizar la dosificación adecuada y desarrollar terapias seguras y eficaces.

Costa et al.	Use of off-label and unlicensed medicines in neonatal intensive care	Estudio prospectivo de cohortes	2018 / Brasil	3935 prescripciones, 220 recién nacidos. El 96,4% de los RN recibieron al menos un medicamento FFT y el 66,8% sin licencia. Las principales razones de la clasificación no aprobada fueron la frecuencia de administración y la administración de adaptaciones de formas farmacéuticas. Los medicamentos más utilizados no aprobados fueron antiinfecciosos sistémicos, los del sistema nervioso, sistema respiratorio y los cardiovasculares. Fentanilo fue el fármaco FFT más recetado seguido de la gentamicina y la aminofilina. Entre los medicamentos sin licencia, los fármacos del sistema nervioso fueron los más recetados, la cafeína y el fenobarbital los más habituales.
Johnson et al.	Antimicrobial Agent Dosing in Infant	Revisión de farmacocinética de antimicrobianos	2016	La inmadurez renal, la reducción del metabolismo hepático y los cambios en el volumen de distribución afectan a la farmacocinética de antimicrobianos. Se revisan datos de dosificación de ampicilina y gentamicina (y otros antimicrobianos). Es necesario seguir investigando en farmacocinética neonatal para ganar seguridad.
Rivera et al.	Dosing antibiotics in neonates: review of the pharmacokinetic data	Revisión de farmacocinética de antibióticos más utilizados en neonatos	2017	Se revisan los datos farmacocinéticos de los antibióticos más utilizados en neonatos. Se proporcionan regímenes de dosificación y recomendaciones de uso de estos antibióticos.
Magalhães et al.	Use of off-label and unlicensed drugs in hospitalised paediatric patients: a systematic review	Revisión sistemática	2015 / 18 países	34 estudios incluidos. La mayoría de pacientes que recibieron al menos una prescripción no aprobada fueron recién nacidos. La unidad en la que se hace uso de la medicación no aprobada es en la de cuidados intensivos
Blanco et al.	Utilización de fármacos en niños en cuidados intensivos: estudio de las prescripciones off-label	Estudio transversal en la UCINP	2016 / España	601 prescripciones. 52% fueron FFT y un 5% sin licencia. 89% de los pacientes recibieron al menos una prescripción no aprobada. Los fármacos más usados fueron antiinfecciosos, del sistema nervioso y cardiovascular. Las razones de la prescripción FFT fueron indicación, edad y vía de administración.

de Souza et al.	Off-label use and harmful potential of drugs in a NICU in Brazil: A descriptive study	Estudio de cohorte retrospectivo de 6 meses en una UCIN de Brasil	2016 / Brasil	192 RN, 3290 prescripciones. El 78,7% de las prescripciones fueron FFT y el 2,2% sin licencia. Los antiinfecciosos de uso sistémico, sangre, tracto digestivo y metabolismo fueron los fármacos más frecuentes. El 99,5% de los RN estuvieron expuestos a medicamentos sin licencia y FFT, más frecuentemente con EG <28 semanas. 15 fármacos nocivos en más del 70% de los neonatos, la mayoría FFT. El 91,6% de los RN estuvieron expuestos a fármacos nocivos.
Cuzzolin et al.	Off-label and unlicensed drug treatments in Neonatal Intensive Care Units: an Italian multicentre study	Estudio prospectivo transversal en 107 UCIN italianas	2016 / Italia	220 recién nacidos. 720 prescripciones. 73,5% fueron FFT o sin licencia. El 87,7% de los RN recibieron al menos una prescripción no aprobada. Los antiinfecciosos fueron los más utilizados, seguidos de los respiratorios y los antianémicos. FFT los más frecuentes fueron los cardiovasculares y del SNC, gastrointestinales y antiinfecciosos. Las razones más comunes de uso FFT fueron la edad y la frecuencia de administración. El 100% de las prescripciones de fluconazol, fentanilo y ranitidina fueron FFT. La ampicilina, amikacina y netilmicina fueron prescritas FFT en > 80%. La gentamicina se prescribió FFT en un 64%, ampicilina / sulbactam en un 43% y la vancomicina y epoetina en un 29%.
Riou et al.	Unlicensed and off-label drug use: a prospective study in French NICU	Estudio prospectivo observacional en dos UCIN de Francia	2015 / Francia	910 pacientes. 8891 prescripciones. 59,5% de las prescripciones no aprobadas y 5,2% sin licencia. 94,8% de los pacientes recibieron al menos una prescripción no aprobada. El folinato cálcico y la amikacina fueron los medicamentos más usados FFT y la glucosa monohidrato y noradrenalina los mas usados sin licencia.

Gidey et al.	Off-label and unlicensed drug use in Ayder comprehensive specialized hospital neonatal intensive care unit	Estudio transversal en una UCIN de un hospital de Ayder	2020 / (Ayder) Turquía	364 medicamentos, 122 RN. El porcentaje de uso de fármacos FFT fue el 67,58% y el 23,63% sin licencia. El 93,44% y 46,72% de los pacientes estuvieron expuestos a al menos un fármaco FFT y sin licencia, respectivamente. Los antibióticos fueron los medicamentos no aprobados más frecuentes. El medicamento no aprobado con más frecuencia fue ampicilina (27,2 %) seguido de vancomicina (6,33%) y ceftazidim (91,3%). La falta de datos sobre el uso en neonatos y la dosis fueron las razones para el uso FFT. El paracetamol, el fenobarbital y la aminofilina fueron los medicamentos sin licencia más usados. La falta de información sobre el uso en neonatos y la dosificación fueron las razones del uso sin licencia.
Joana et al.	Off-Label and Unlicensed Drug Use in Neonatology: Reality in a Portuguese University Hospital	Estudio transversal retrospectivo en una UCIN portuguesa	2015 / Portugal	218 pacientes, 1011 prescripciones. El 69,7% de pacientes recibieron al menos un medicamento no aprobados. 52,7% de prescripciones FFT y 4,4% de las prescripciones fueron sin licencia. Los RN a término recibieron la mayor cantidad de fármacos no aprobados. Los fármacos más utilizados FFT fueron los antiinfecciosos de usos sistémico, especialmente la gentamicina y ampicilina.
Mazhar et al.	Off-label and unlicensed drug use in hospitalized newborns in a Saudi tertiary care hospital: a cohort study.	Estudio de cohorte prospectivo en neonatología	2018 / Arabia-Saudí	583 recetas, 138 RN. El 29,7% de medicamentos fueron FFT y el 12,9% sin licencia. 34% de los RN recibieron al menos un medicamento no aprobado. La ventilación mecánica, el ingreso en UCIN y la duración del ingreso fueron factores de riesgo de la prescripción FFT. Las razones de prescripción FFT fueron la edad, dosis, indicación y frecuencia. La piperacilina/tazobactam fue el fármaco FFT más recetado por razón de edad. Los medicamentos más usados FFT fueron antiinfecciosos, del tracto digestivo y metabolismo, sistema nervioso y sistema cardiovascular. Se incluyen ranitidina, midazolam, tobramicina, salbutamol y fluconazol. Los medicamentos que se utilizaron sin licencia más frecuentemente fueron el sulfonato de poliestireno y el manitol.

Kouti et al.	Pattern and extent of off-label and unlicensed drug use in neonatal intensive care units in Iran	Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo	2019 / Irán	193 RN, 1049 recetas. El número medio de medicamentos fue mayor para prematuros. El 38,1% de recetas fueron FFT y el 1,9% sin licencia. El 85% de los RN recibió al menos una receta no aprobada. Las razones de la prescripción sin aprobación fueron la dosis (44,8%) y el intervalo de dosificación (36,5%). La mayoría de fármacos FFT fueron antibióticos. Ampicilina, gentamicina, albuterol, cafeína y cefotaxima fueron los fármacos sin aprobación más habituales.
Yue et al.	Cross-sectional study of drug utilisation in a Chinese neonatal unit	Estudio transversal en UCIN	2020 / China	321 pacientes, 1276 prescripciones. El 21% de estas prescripciones se realizaron FFT. El 53% de los pacientes recibieron un tratamiento no aprobado. Los antimicrobianos fueron los fármacos más utilizados FFT, especialmente cefoperazona-sulbactam y piperacilina-tazobactam
Krzyżaniak et al.	Review of drug utilization patterns in NICUs worldwide	Revisión de literatura cuasi-sistemática	2016 / 12 países diferentes	19 estudios. El uso de medicamentos entre países fue parecido y sin diferencias entre los medicamentos más prescritos (gentamicina, ampicilina, cafeína, furosemida y vitamina K). La media del número de medicamentos por paciente fue entre 3 y 11. Se demostró que a menor edad, mayor número de fármacos. Nueve de los 20 medicamentos más frecuentes incluían antibióticos, fentanilo, morfina y heparina y se consideraban A-PINCH (de alto riesgo). El alto uso de medicación sin aprobación se reconoce como un área de mejora para aumentar la seguridad y disminuir los riesgos para los pacientes que los reciben.
Sandoval et al	Antimicrobianos en neonatología. Parte I: Recomendaciones de dosificaciones basadas, en la más reciente evidencia en recién nacidos <i>Comité Consultivo de Infecciones Neonatales, Sociedad Chilena de Infectología</i>	Documento basado en la evidencia sobre comportamiento farmacocinético de antimicrobianos para promover su uso correcto	2020 / Chile	Los antimicrobianos son los medicamentos mas utilizados en neonatos cuando ingresan en las UCIN. La extrapolación de datos de dosificación de adultos a neonatos tiene riesgos por su diferente fisiología y farmacocinética. Los recientes estudios sobre farmacocinética neonatal permiten actualizar las recomendaciones de dosificación y uso de los antimicrobianos. Se resumen estas recomendaciones de cada antimicrobiano en particular.

Santesteban et al	Medication errors in neonatal care: A systematic review of types of errors and effectiveness of preventive strategies	Revisión sistemática de la literatura	2015	Debido a la inmadurez renal y hepática de los neonatos y al uso extendido de medicamentos sin aprobación, estos son particularmente vulnerables a errores de medicación.
Nir-Neuman et al.	Unlicensed and Off-Label Medication Use in Pediatric and Neonatal Intensive Care Units: No Change Over a Decade	Estudio prospectivo	2018	1064 recetas, 49 fármacos. 64,8% no aprobadas y 5,9% sin licencia. Estos resultados fueron similares a los hallados en un estudio de la misma UCIN unos años atrás. Esto confirma que persiste la alta prevalencia del uso de estos fármacos.

*Tabla 3: resumen de la información de los artículos revisados. Fuente: elaboración propia.*



## ANEXO 2.

PROCESO FC*	PECULIARIDADES EN NEONATOS	PRECAUCIONES PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
ABSORCIÓN	pH gástrico ácido	Aumento biodisponibilidad de algunos fármacos
	En RN pretérmino, pH gástrico alcalinizado	Aumento de la biodisponibilidad de fármacos degradables en ácido
	Vaciamiento gástrico lento	Velocidad de absorción lenta y mayor disponibilidad sistémica
	Flora bacteriana inmadura	Disminución de absorción y disponibilidad de fármacos que pueden ser metabolizados por estas bacterias
	Función biliar escasa	Alteraciones en la absorción de medicamentos liposolubles
	Vía tópica: mayor hidratación de la piel y amplia superficie corporal	Absorben estos fármacos mas rápidamente
	Vía intramuscular y subcutánea: reducida masa y contractilidad muscular, elevada proporción de agua	Absorción de fármacos hidrosolubles elevada
DISTRIBUCIÓN	Concentración y capacidad de unión a proteínas reducida	Aumento de la fracción de fármaco
	Mayor volumen de distribución. Porcentaje total de agua es mayor.	Concentraciones máximas mas bajas. Para fármacos con alta unión a proteínas se reduce su concentración plasmática
	Barrera hematoencefálica mas permeable. Flujo sanguíneo cerebral mayor.	Efectos adversos en el sistema nervioso central.
METABOLISMO	Disminuida actividad enzimática.	Actividad metabólica reducida.
EXCRECIÓN	Inmadurez renal, filtración glomerular depende de la EG* recuento glomerular menor, tasa de filtración glomerular y flujo sanguíneo renal disminuidos, procesos de secreción tubular inmaduros.	Función excretora estará limitada. Vida media aumentada de los fármacos que se eliminan por vía renal.

Tabla 4: resumen de farmacocinética en neonatos y precauciones. (\*FC: farmacocinético, EG: edad gestacional). Fuente: elaboración propia.

### ANEXO 3.

ESTUDIO (AUTORES)	PORCENTAJE DE PRESCRIPCIONES	PORCENTAJE DE PACIENTES QUE RECIBIERON AL MENOS UNA PRESCRIPCIÓN EN CONDICIONES NO APROBADAS
Sucasas et al.	22,5% FFT. 8% sin licencia	59,5% (FFT)
Arocas et al.	41,4% FFT. 5,5% sin licencia	90,2%
Magalhães et al.	50,5% FFT. 16,3% sin licencia	-
Costa et al.	49,3% FFT. 25% sin licencia	63,6%.
de Souza et al	95,6% FFT. 11,2% sin licencia	99,5%
Gidey et al.	-	93,44% FFT y 46,72% sin licencia
Cuzzolin et al.	73,5% de las prescripciones en condiciones no aprobadas	87,7%
Mazhar et al.	42,6% de las prescripciones en condiciones no aprobadas	34%
Kouti et al.	38,1% FFT. 1,9% sin licencia	85%
Krzyzaniak et al.	-	71% - 100%
Joana et al.	52,7% FFT. 4,4% sin licencia	69,7%
Riou et al.	59,5% FFT. 5,2% sin licencia	94,8%
Yue et al.	El 21% FFT	53%
Blanco et al.	52% FFT y 5% sin licencia	89%

*Tabla 5: resumen de la situación actual. Fuente: elaboración propia.*

#### ANEXO 4.

Estudio: autores	Grupo de fármacos más utilizados en condiciones no aprobadas (según clasificación ATS)	Fármaco fuera de ficha técnica más utilizados	Fármacos sin licencia más utilizados	Formas de prescripción no aprobada
Arocas et al.	Antiinfecciosos de uso sistémico (no aprobados)	Ampicilina y gentamicina	Citrato de cafeína, hidrocortisona en suspensión y morfina	Edad, dosis, frecuencia e indicación
Sucasas et al.	Fármacos del tracto alimentario y metabolismo, antiinfecciosos de uso sistémico y del sistema nervioso	Fentanilo, vitamina E, cefazolina, ranitidina y paracetamol	Cafeína	Edad e indicación
Blanco et al.	Antibióticos y fármacos del sistema nervioso central	Ampicilina, gentamicina y midazolam.	Nifedipino, ácido fólico, vitamina E, cafeína y vancomicina.	Indicación, edad y vía de administración
Costa et al.	Sistema respiratorio antiinfecciosos de uso sistémico, cardiovasculares y sistema nervioso	Fentanilo, gentamicina y aminofilina	-	Indicación, edad, dosis y vía
de Souza et al.	Antiinfecciosos sistémicos, sangre y órganos hematopoyéticos, tracto digestivo y metabolismo, sistema nervioso y sistema respiratorio	Heparina, fentanilo y multivitaminas sin minerales	-	Prescripción off-label por edad, dosis, vía de admin., forma farmacéutica e indicación.
Gidey et al.	Antibióticos	Ampicilina vancomicina y ceftazidim	Paracetamol, fenobarbital y aminofilina	-
Cuzzolin et al.	Sistema cardiovascular, sistema nervioso central, gastrointestinales y antiinfecciosos de uso sistémico	Fluconazol, fentanilo, ranitidina, ampicilina y amikacina	-	Edad y frecuencia de administración

Mazhar et al.	Antiinfecciosos, tracto digestivo y metabolismo, sistema nervioso y sistema cardiovascular	Piperacilina/tazobactam, ranitidina, midazolam, tobramicina, salbutamol y fluconazol	Sulfonato de poliestireno y el manitol	Edad
Kouti et al.	Antibióticos	Gentamicina y albuterol	Fenobarbital	Dosis e intervalo de dosificación.
Krzyzaniak et al.	Antibióticos	Gentamicina, ampicilina, cafeína, furosemida, multivitamínicos, la vitamina K, bencilpenicilina, furosemida, ranitidina, fentanilo y teofilina (pte confirmar)	-	Edad e indicación
Joana et al.	Antiinfecciosos de uso sistémico (no aprobados)	Gentamicina y ampicilina	Trimetoprima, hidroclorotiazida, hidrato de cloral, propanolol, espironolactona, etc.	Dosis y frecuencia de administración
Riou et al.	Vitaminas y antibióticos	Vitaminas, folinato cálcico, sulfato de amikacina, hierro, rifamicina,	Dextrosa monohidrato, noradrenalina, clorhidrato de ketamina, fosfato de glucosa, fenobarbital	Edad
Yue et al.	Antimicrobianos	Cefoperazona-sulbactam, piperacilina-tazobactam	-	Edad

*Tabla 6: Principales fármacos utilizados en condiciones no aprobadas. Fuente: elaboración propia*